

**ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES  
DES MÉDICAMENTS, LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>             | <u>Nom de fantaisie</u>                   | <u>Dosage</u>       | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|---|---------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Autriche           | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232 Wien,<br>Austria   | Topamax 100 mg<br>– Filmtabletten         | 100<br>milligram(s) | Comprimé<br>pelliculé       | Voie<br>orale                |
| Autriche           | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232 Wien,<br>Austria   | Topamax 200 mg<br>- Filmtabletten         | 200 milligram(s)    | Comprimé<br>pelliculé       | Voie<br>orale                |
| Autriche           | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232 Wien,<br>Austria   | Topamax 25 mg -<br>Filmtabletten          | 25 milligram(s)     | Comprimé<br>pelliculé       | Voie<br>orale                |
| Autriche           | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232 Wien,<br>Austria   | Topamax 50 mg -<br>Filmtabletten          | 50 milligram(s)     | Comprimé<br>pelliculé       | Voie<br>orale                |
| Autriche           | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232 Wien,<br>Austria   | Topamax 15 mg -<br>Granulat in<br>Kapseln | 15 milligram(s)     | Granulés en<br>gélule       | Voie orale                   |
| Autriche           | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232 Wien,<br>Austria   | Topamax 25 mg -<br>Granulat in<br>Kapseln | 25 milligram(s)     | Granulés en gélule          | Voie orale                   |
| Autriche           | Janssen-Cilag Pharma GmbH -<br>Pfarrgasse 75 A-1232 Wien,<br>Austria | Topamax 50 mg -<br>Granulat in<br>Kapseln | 50 milligram(s)     | Granulés en gélule          | Voie orale                   |
| Belgique           | Janssen-Cilag NV – BE<br>Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem,<br>Belgium  | Topamax 15mg<br>harde capsules            | 15 milligram(s)     | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Belgique           | Janssen-Cilag NV – BE<br>Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem,<br>Belgium  | Topamax 25mg<br>harde capsules            | 25 milligram(s)     | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Belgique           | Janssen-Cilag NV – BE<br>Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem,<br>Belgium  | Topamax 50mg<br>harde capsules            | 50 milligram(s)     | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Belgique           | Janssen-Cilag NV – BE<br>Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem,<br>Belgium  | Topamax 100mg<br>tabletten                | 100<br>milligram(s) | Comprimé                    | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u>    | <u>Dosage</u>       | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|----------------------------|---------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Belgique           | Janssen-Cilag NV – BE<br>Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem,<br>Belgium   | Topamax 200mg<br>tabletten | 200<br>milligram(s) | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Belgique           | Janssen-Cilag NV – BE<br>Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem,<br>Belgium   | Topamax 25mg<br>tabletten  | 25 milligram(s)     | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Belgique           | Janssen-Cilag NV – BE<br>Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem,<br>Belgium   | Topamax 50mg<br>tabletten  | 50 milligram(s)     | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Bulgarie           | Johnson & Johnson, Prodaja<br>medicinskih in farmacevtskih<br>izdelkov, d.o.o. - SI<br>Smartinska cesta 53, 1000<br>Ljubljana, Slovenia | TOPAMAX                    | 15 milligram(s)     | Gélule                      | Voie<br>orale                |
| Bulgarie           | Johnson & Johnson, Prodaja<br>medicinskih in farmacevtskih<br>izdelkov, d.o.o. - SI<br>Smartinska cesta 53, 1000<br>Ljubljana, Slovenia | TOPAMAX                    | 25 milligram(s)     | Gélule                      | Voie orale                   |
| Bulgarie           | Johnson & Johnson, Prodaja<br>medicinskih in farmacevtskih<br>izdelkov, d.o.o. - SI<br>Smartinska cesta 53, 1000<br>Ljubljana, Slovenia | TOPAMAX                    | 100 milligram(s)    | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Bulgarie           | Johnson & Johnson, Prodaja<br>medicinskih in farmacevtskih<br>izdelkov, d.o.o. - SI<br>Smartinska cesta 53, 1000<br>Ljubljana, Slovenia | TOPAMAX                    | 25 milligram(s)     | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Bulgarie           | Johnson & Johnson, Prodaja<br>medicinskih in farmacevtskih<br>izdelkov, d.o.o. - SI<br>Smartinska cesta 53, 1000<br>Ljubljana, Slovenia | TOPAMAX                    | 50 milligram(s)     | Comprimé                    | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>                           | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|-------------------------|------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Chypre             | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30, B-2340<br>Beerse, Belgium | TOPAMAX 100 mg tabs     | 100 milligram(s) | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Chypre             | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30, B-2340<br>Beerse, Belgium | TOPAMAX 200 mg tabs     | 200 milligram(s) | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Chypre             | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30, B-2340<br>Beerse, Belgium | TOPAMAX 25 mg tabs      | 25 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Chypre             | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30, B-2340<br>Beerse, Belgium | TOPAMAX 50 mg tabs      | 50 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Chypre             | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30, B-2340<br>Beerse, Belgium | TOPAMAX 15 mg Sprinkles | 15 milligram(s)  | Sprinkle capsule            | Voie orale                   |
| Chypre             | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30, B-2340<br>Beerse, Belgium | TOPAMAX 25 mg Sprinkles | 25 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| Chypre             | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30, B-2340<br>Beerse, Belgium | TOPAMAX 50 mg Sprinkles | 50 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| République tchèque | Janssen-Cilag s.r.o – CZ<br>Karla Engliš 3201/6<br>150 00 Praha 5                  | Topamax 100 mg          | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| République tchèque | Janssen-Cilag s.r.o – CZ<br>Karla Engliš 3201/6<br>150 00 Praha 5                  | Topamax 25 mg           | 25 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>                              | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|------------------|-----------------------------|------------------------------|
| République tchèque | Janssen-Cilag s.r.o – CZ<br>Karla Engliš 3201/6<br>150 00 Praha 5                     | Topamax 50 mg           | 50 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| République tchèque | Janssen-Cilag s.r.o – CZ<br>Karla Engliš 3201/6<br>150 00 Praha 5                     | Topamax 15 mg           | 15 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| République tchèque | Janssen-Cilag s.r.o – CZ<br>Karla Engliš 3201/6<br>150 00 Praha 5                     | Topamax 25 mg           | 25 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| Danemark           | Janssen-Cilag A/S - DK<br>Hammerbakken 19, 3460<br>Birkerød, Denmark                  | Topimax                 | 15 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Danemark           | Janssen-Cilag A/S - DK<br>Hammerbakken 19, 3460<br>Birkerød, Denmark                  | Topimax                 | 25 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Danemark           | Janssen-Cilag A/S - DK<br>Hammerbakken 19, 3460<br>Birkerød, Denmark                  | Topimax                 | 50 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Danemark           | Janssen-Cilag A/S - DK<br>Hammerbakken 19, 3460<br>Birkerød, Denmark                  | Topimax                 | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Danemark           | Janssen-Cilag A/S - DK<br>Hammerbakken 19, 3460<br>Birkerød, Denmark                  | Topimax                 | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Danemark           | Janssen-Cilag A/S - DK<br>Hammerbakken 19, 3460<br>Birkerød, Denmark                  | Topimax                 | 25 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Danemark           | Janssen-Cilag A/S - DK<br>Hammerbakken 19, 3460<br>Birkerød, Denmark                  | Topimax                 | 50 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Estonie            | UAB Johnson & Johnson - LT<br>Geležinio Vilko g. 18A<br>LT-08104 Vilnius<br>Lithuania | TOPAMAX 100<br>MG       | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>                              | <u>Nom de fantaisie</u>                           | <u>Dosage</u>       | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|---|---------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Estonie            | UAB Johnson & Johnson - LT<br>Geležinio Vilko g. 18A<br>LT-08104 Vilnius<br>Lithuania | TOPAMAX 200<br>MG                                 | 200<br>milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Estonie            | UAB Johnson & Johnson - LT<br>Geležinio Vilko g. 18A<br>LT-08104 Vilnius<br>Lithuania | TOPAMAX 25<br>MG                                  | 25 milligram(s)     | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Estonie            | UAB Johnson & Johnson - LT<br>Geležinio Vilko g. 18A<br>LT-08104 Vilnius<br>Lithuania | TOPAMAX 50<br>MG                                  | 50 milligram(s)     | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Finlande           | Janssen-Cilag OY – FI<br>Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo Finland                    | Topimax 15 mg<br>kapseli, kova                    | 15 milligram(s)     | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Finlande           | Janssen-Cilag OY – FI<br>Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo Finland                    | Topimax 100 mg<br>tabletti,<br>kalvopäällysteinen | 100 milligram(s)    | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Finlande           | Janssen-Cilag OY – FI<br>Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo Finland                    | Topimax 200 mg<br>tabletti,<br>kalvopäällysteinen | 200 milligram(s)    | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Finlande           | Janssen-Cilag OY – FI<br>Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo Finland                    | Topimax 25 mg<br>tabletti,<br>kalvopäällysteinen  | 25 milligram(s)     | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Finlande           | Janssen-Cilag OY – FI<br>Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo Finland                    | Topimax 50 mg<br>tabletti,<br>kalvopäällysteinen  | 50 milligram(s)     | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Finlande           | Janssen-Cilag OY – FI<br>Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo Finland                    | Topimax 25 mg<br>kapseli, kova                    | 25 milligram(s)     | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Finlande           | Janssen-Cilag OY – FI<br>Metsänneidonkuja 8   | Topimax 50 mg<br>kapseli, kova                    | 50 milligram(s)     | Gélule, dure                | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u>                    | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|--|------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                    | 02130 Espoo Finland   |  |                  |                             |                              |
| France             | Janssen-Cilag S.A. – FR<br>1 rue Camille Desmoulins, TSA<br>91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 France | EPITOMAX 100<br>MG, COMPRIME<br>PELLICULE  | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| France             | Janssen-Cilag S.A. – FR<br>1 rue Camille Desmoulins, TSA<br>91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 France | EPITOMAX 200<br>MG, COMPRIME<br>PELLICULE  | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| France             | Janssen-Cilag S.A. – FR<br>1 rue Camille Desmoulins, TSA<br>91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 France | EPITOMAX 50<br>MG, COMPRIME<br>PELLICULE   | 50 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| France             | Janssen-Cilag S.A. – FR<br>1 rue Camille Desmoulins, TSA<br>91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 France | EPITOMAX 15<br>MG, GELULE                  | 15 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| France             | Janssen-Cilag S.A. – FR<br>1 rue Camille Desmoulins, TSA<br>91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 France | EPITOMAX 25<br>MG, GELULE                  | 25 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| France             | Janssen-Cilag S.A. – FR<br>1 rue Camille Desmoulins, TSA<br>91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 France | EPITOMAX 50<br>MG, GELULE                  | 50 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany   | Topiramate-Cilag<br>25 mg<br>Hartkapseln   | 25 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany   | Topiramate-Janssen<br>25 mg<br>Hartkapseln | 25 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany   | Topiramate-Cilag<br>50 mg<br>Hartkapseln   | 50 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>            | <u>Nom de fantaisie</u>                       | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|---|------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topiramate-Janssen<br>50 mg<br>Hartkapseln    | 50 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topamax 100 mg<br>Filmtabletten               | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topiramate-Janssen<br>100 mg<br>Filmtabletten | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | TOPAMAX<br>MIGRÄNE 100<br>mg Filmtabletten    | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topiramate - Cilag<br>100 mg<br>Filmtabletten | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topiramate-Cilag<br>100 mg<br>Filmtabletten   | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topamax 200 mg<br>Filmtabletten               | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | TOPAMAX<br>MIGRÄNE 200<br>mg Filmtabletten    | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topiramate - Cilag<br>200 mg<br>Filmtabletten | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topiramate-Cilag<br>200 mg<br>Filmtabletten   | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topiramate-Janssen<br>200 mg<br>Filmtabletten | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE   | Topamax 25 mg                                 | 25 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |



| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>            | <u>Nom de fantaisie</u>                     | <u>Dosage</u>   | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|---|-----------------|-----------------------------|------------------------------|
|                    | Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany                            | Filmtabletten                               |                 |                             |                              |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | TOPAMAX<br>MIGRÄNE 25 mg<br>Filmtabletten   | 25 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topiramat-Cilag<br>25 mg<br>Filmtabletten   | 25 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topiramat-Janssen<br>25 mg<br>Filmtabletten | 25 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topamax 50 mg<br>Filmtabletten              | 50 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | TOPAMAX<br>MIGRÄNE 50 mg<br>Filmtabletten   | 50 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topiramat-Cilag<br>50 mg<br>Filmtabletten   | 50 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topiramat-Janssen<br>50 mg<br>Filmtabletten | 50 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topamax 25 mg<br>Kapseln                    | 25 milligram(s) | Gélule dure                 | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | TOPAMAX<br>MIGRÄNE 25 mg<br>Hartkapseln     | 25 milligram(s) | Gélule                      | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8<br>41470 Neuss, Germany | Topamax 50 mg<br>Kapseln                    | 50 milligram(s) | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Allemagne          | Janssen-Cilag GmbH - DE<br>Raiffeisenstr. 8                         | TOPAMAX<br>MIGRÄNE 50 mg                    | 50 milligram(s) | Gélule                      | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>                                 | <u>Nom de fantaisie</u>           | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|-----------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                    | 41470 Neuss, Germany   | Hartkapseln                       |                  |                             |                              |
| Grèce              | Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR<br>56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Greece | TOPAMAC                           | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Grèce              | Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR<br>56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Greece | TOPAMAC                           | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Grèce              | Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR<br>56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Greece | TOPAMAC                           | 25 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Grèce              | Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR<br>56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Greece | TOPAMAC                           | 50 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Grèce              | Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR<br>56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Greece | TOPAMAC                           | 15 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Grèce              | Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR<br>56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Greece | TOPAMAC                           | 25 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Grèce              | Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR<br>56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Greece | TOPAMAC                           | 50 milligram(s)  | Gélule dure                 | Voie orale                   |
| Hongrie            | Janssen-Cilag Kft. - HU<br>2045 Törökbálint Tó park, Hungary                             | Topamax 100 mg film-coated tablet | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Hongrie            | Janssen-Cilag Kft. - HU<br>2045 Törökbálint Tó park,                                     | Topamax 200 mg film-coated        | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>   | <u>Nom de fantaisie</u>                  | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|--|------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                    | Hungary  | tablets                                  |                  |                             |                              |
| Hongrie            | Janssen-Cilag Kft. - HU<br>2045 Törökbálint Tó park,<br>Hungary  | Topamax 25 mg<br>film-coated tablet      | 25 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Hongrie            | Janssen-Cilag Kft. - HU<br>2045 Törökbálint Tó park,<br>Hungary  | Topamax 50 mg<br>film-coated tablet      | 50 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Islande            | Janssen-Cilag AB - SE<br>Box 7073 192 07 Sollentuna,<br>Sverige  | Topimax 15 mg<br>hylki, hörð             | 15 milligram(s)  | Gélule dure                 | Voie orale                   |
| Islande            | Janssen-Cilag AB - SE<br>Box 7073 192 07 Sollentuna,<br>Sverige  | Topimax 25 mg<br>hylki, hörð             | 25 milligram(s)  | Gélule dure                 | Voie orale                   |
| Islande            | Janssen-Cilag AB - SE<br>Box 7073 192 07 Sollentuna,<br>Sverige  | Topimax 50 mg<br>hylki, hörð             | 50 milligram(s)  | Gélule dure                 | Voie orale                   |
| Islande            | Janssen-Cilag AB - SE<br>Box 7073 192 07 Sollentuna,<br>Sverige  | Topimax 100 mg<br>filmuhúðaðar<br>töflur | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Islande            | Janssen-Cilag AB - SE<br>Box 7073 192 07 Sollentuna,<br>Sverige  | Topimax 200 mg<br>filmuhúðaðar<br>töflur | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Islande            | Janssen-Cilag AB - SE<br>Box 7073 192 07 Sollentuna,<br>Sverige  | Topimax 25 mg<br>filmuhúðaðar<br>töflur  | 25 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Islande            | Janssen-Cilag AB - SE<br>Box 7073 192 07 Sollentuna,<br>Sverige  | Topimax 50 mg<br>filmuhúðaðar<br>töflur  | 50 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Irlande            | Janssen-Cilag Limited - GB<br>Saunderton<br>High Wycombe<br>Buckinghamshire HP14 4HJ<br>United Kingdom | TOPAMAX 100<br>mg Tablets                | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Irlande            | Janssen-Cilag Limited - GB   | TOPAMAX 200                              | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u>                        | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|--|------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                    | Saunderton<br>High Wycombe<br>Buckinghamshire HP14 4HJ<br>United Kingdom                                | mg Tablets                                     |                  |                             |                              |
| Irlande            | Janssen-Cilag Limited - GB<br>Saunderton<br>High Wycombe<br>Buckinghamshire HP14 4HJ<br>United Kingdom  | TOPAMAX 25<br>mg Tablets                       | 25 milligram(s)  | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Irlande            | Janssen-Cilag Limited - GB<br>Saunderton<br>High Wycombe<br>Buckinghamshire HP14 4HJ<br>United Kingdom  | TOPAMAX 50<br>mg Tablets                       | 50 milligram(s)  | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Irlande            | Janssen-Cilag Limited - GB<br>Saunderton<br>High Wycombe<br>Buckinghamshire HP14 4HJ<br>United Kingdom  | TOPAMAX<br>Sprinkle Capsules<br>15 mg.         | 15 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| Irlande            | Janssen-Cilag Limited - GB<br>Saunderton<br>High Wycombe<br>Buckinghamshire HP14 4HJ<br>United Kingdom  | TOPAMAX<br>Sprinkle Capsules<br>25 mg.         | 25 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| Irlande            | Janssen-Cilag Limited - GB<br>Saunderton<br>High Wycombe<br>Buckinghamshire HP14 4HJ<br>United Kingdom  | TOPAMAX<br>Sprinkle Capsules<br>50 mg          | 50 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| Italie             | Janssen-Cilag SpA – IT<br>Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,<br>Italy | TOPAMAX 15<br>mg capsule rigide,<br>60 capsule | 15 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Italie             | Janssen-Cilag SpA – IT  | TOPAMAX 100                                    | 100 milligram(s) | Comprimé                    | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u>   | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|---|------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                    | Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,<br>Italy                             | mg compresse<br>rivestite con film,<br>60 compresse                 |                  | pelliculé                   |                              |
| Italie             | J.C. Healthcare srl – IT<br>Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,<br>Italy | EPITOMAX 100<br>mg compresse<br>rivestite con film,<br>60 compresse | 100 milligram(s) | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Italie             | Janssen-Cilag SpA – IT<br>Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,<br>Italy   | TOPAMAX 200<br>mg compresse<br>rivestite con film,<br>60 compresse  | 200 milligram(s) | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Italie             | J.C. Healthcare srl – IT<br>Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,<br>Italy | EPITOMAX 200<br>mg compresse<br>rivestite con film,<br>60 compresse | 200 milligram(s) | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Italie             | Janssen-Cilag SpA – IT<br>Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,<br>Italy   | TOPAMAX 25<br>mg compresse<br>rivestite con film,<br>60 compresse   | 25 milligram(s)  | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Italie             | J.C. Healthcare srl – IT<br>Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,<br>Italy | EPITOMAX 25<br>mg compresse<br>rivestite con film,<br>60 compresse  | 25 milligram(s)  | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Italie             | Janssen-Cilag SpA – IT<br>Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,<br>Italy   | TOPAMAX 300<br>mg compresse<br>rivestite con film,<br>60 compresse  | 300 milligram(s) | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Italie             | J.C. Healthcare srl – IT<br>Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,<br>Italy | EPITOMAX 300<br>mg compresse<br>rivestite con film,<br>60 compresse | 300 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Italie             | Janssen-Cilag SpA – IT<br>Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,            | TOPAMAX 400<br>mg compresse<br>rivestite con film,                  | 400 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u>   | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|---|------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                    | Italy   | 60 compresse  |                  |                             |                              |
| Italie             | J.C. Healthcare srl – IT<br>Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,<br>Italy | EPITOMAX 400<br>mg compresse<br>rivestite con film,<br>60 compresse | 400 milligram(s) | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Italie             | Janssen-Cilag SpA – IT<br>Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,<br>Italy   | TOPAMAX 50<br>mg compresse<br>rivestite con film,<br>60 compresse   | 50 milligram(s)  | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Italie             | J.C. Healthcare srl – IT<br>Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,<br>Italy | EPITOMAX 50<br>mg compresse<br>rivestite con film,<br>60 compresse  | 50 milligram(s)  | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Italie             | Janssen-Cilag SpA – IT<br>Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,<br>Italy   | TOPAMAX 25<br>mg capsule rigide,<br>60 capsule                      | 25 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Italie             | Janssen-Cilag SpA – IT<br>Via Michelangelo Buonarroti n. 23<br>Cologno Monzese, 20093, Milano,<br>Italy   | TOPAMAX 50<br>mg capsule rigide,<br>60 capsule                      | 50 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Lettonie           | UAB Johnson & Johnson - LT<br>Šeimyniškių g.1A, LT-09312<br>Vilnius, Lithuania                            | Topamax 100 mg<br>coated tablets                                    | 100 milligram(s) | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Lettonie           | UAB Johnson & Johnson - LT<br>Šeimyniškių g.1A, LT-09312<br>Vilnius, Lithuania                            | Topamax 25 mg<br>coated tablets                                     | 25 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Lettonie           | UAB Johnson & Johnson - LT<br>Šeimyniškių g.1A, LT-09312<br>Vilnius, Lithuania                            | Topamax 50 mg<br>coated tablets                                     | 50 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Lettonie           | UAB Johnson & Johnson - LT<br>Šeimyniškių g.1A, LT-09312<br>Vilnius, Lithuania                            | Topamax 15 mg<br>sprinkle capsules                                  | 15 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| Lettonie           | UAB Johnson & Johnson - LT  | Topamax 25 mg   | 25 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>                   | <u>Nom de fantaisie</u>  | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|--------------------------|------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                    | Šeimyniškių g. 1A, LT-09312<br>Vilnius, Lithuania                          | sprinkle capsules        |                  |                             |                              |
| Lituanie           | UAB Johnson & Johnson<br>Šeimyniškių g. 1A, LT-09312<br>Vilnius, Lithuania | Topamax                  | 100 milligram(s) | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Lituanie           | UAB Johnson & Johnson<br>Šeimyniškių g. 1A, LT-09312<br>Vilnius, Lithuania | Topamax                  | 200 milligram(s) | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Lituanie           | UAB Johnson & Johnson<br>Šeimyniškių g. 1A, LT-09312<br>Vilnius, Lithuania | Topamax                  | 25 milligram(s)  | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Lituanie           | UAB Johnson & Johnson<br>Šeimyniškių g. 1A, LT-09312<br>Vilnius, Lithuania | Topamax                  | 50 milligram(s)  | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Luxembourg         | Janssen-Cilag NV – BE<br>Roderveldlaan 1 2600 Berchem,<br>Belgium          | Topamax gélules<br>15 mg | 15 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Luxembourg         | Janssen-Cilag NV – BE<br>Roderveldlaan 1 2600 Berchem,<br>Belgium          | Topamax comprimés 100 mg | 100 milligram(s) | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Luxembourg         | Janssen-Cilag NV – BE<br>Roderveldlaan 1 2600 Berchem,<br>Belgium          | Topamax comprimés 200 mg | 200 milligram(s) | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Luxembourg         | Janssen-Cilag NV – BE<br>Roderveldlaan 1 2600 Berchem,<br>Belgium          | Topamax comprimés 25 mg  | 25 milligram(s)  | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Luxembourg         | Janssen-Cilag NV – BE<br>Roderveldlaan 1 2600 Berchem,<br>Belgium          | Topamax comprimés 50 mg  | 50 milligram(s)  | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Luxembourg         | Janssen-Cilag NV – BE<br>Roderveldlaan 1 2600 Berchem,<br>Belgium          | Topamax gélules<br>25 mg | 25 milligram(s)  | Capsule, hard               | Voie orale                   |
| Luxembourg         | Janssen-Cilag NV – BE<br>Roderveldlaan 1 2600 Berchem,<br>Belgium          | Topamax gélules<br>50 mg | 50 milligram(s)  | Capsule, hard               | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>   | <u>Nom de fantaisie</u>                             | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|---|------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                    | Belgium  |   |                  |                             |                              |
| Malte              | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30, B-2340<br>Beerse, Belgium                     | Topamax   | 100 milligram(s) | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Malte              | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30, B-2340<br>Beerse, Belgium                     | Topamax   | 200 milligram(s) | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Malte              | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30, B-2340<br>Beerse, Belgium                     | Topamax   | 25 milligram(s)  | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Malte              | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30, B-2340<br>Beerse, Belgium                     | Topamax   | 50 milligram(s)  | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Malte              | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30, B-2340<br>Beerse, Belgium                     | Topamax   | 15 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Malte              | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30, B-2340<br>Beerse, Belgium                     | Topamax   | 25 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Malte              | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30, B-2340<br>Beerse, Belgium                     | Topamax   | 50 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Pays-Bas           | Janssen-Cilag BV – NL<br>Dr. Paul Janssenweg 150<br>PO Box 90240<br>5000 LT Tilburg<br>The Netherlands | Topamax omhulde tabletten 100 mg, omhulde tabletten | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |



| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>   | <u>Nom de fantaisie</u>                             | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|---|------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Pays-Bas           | Janssen-Cilag BV – NL<br>Dr. Paul Janssenweg 150<br>PO Box 90240<br>5000 LT Tilburg<br>The Netherlands | Topamax omhulde tabletten 200 mg, omhulde tabletten | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Pays-Bas           | Janssen-Cilag BV – NL<br>Dr. Paul Janssenweg 150<br>PO Box 90240<br>5000 LT Tilburg<br>The Netherlands | Topamax omhulde tabletten 25 mg, omhulde tabletten  | 25 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Pays-Bas           | Janssen-Cilag BV – NL<br>Dr. Paul Janssenweg 150<br>PO Box 90240<br>5000 LT Tilburg<br>The Netherlands | Topamax omhulde tabletten 50 mg, omhulde tabletten  | 50 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Pays-Bas           | Janssen-Cilag BV – NL<br>Dr. Paul Janssenweg 150<br>PO Box 90240<br>5000 LT Tilburg<br>The Netherlands | Topamax Sprinkle capsules 15 mg, capsules           | 15 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| Pays-Bas           | Janssen-Cilag BV – NL<br>Dr. Paul Janssenweg 150<br>PO Box 90240<br>5000 LT Tilburg<br>The Netherlands | Topamax Sprinkle capsules 25 mg, capsules           | 25 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| Pays-Bas           | Janssen-Cilag BV – NL<br>Dr. Paul Janssenweg 150<br>PO Box 90240<br>5000 LT Tilburg<br>The Netherlands | Topamax Sprinkle capsules 50 mg, capsules           | 50 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| Norvège            | Janssen-Cilag AS – NO<br>Hoffsveien 1D<br>0275 Oslo Norway   | Topimax 15 mg Kapsel, hard                          | 15 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Norvège            | Janssen-Cilag AS – NO  | Topimax 25 mg                                       | 25 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>                               | <u>Nom de fantaisie</u>                  | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|--|------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                    | Hoffsveien 1D<br>0275 Oslo Norway  | Kapsel, hard                             |                  |                             |                              |
| Norvège            | Janssen-Cilag AS – NO<br>Hoffsveien 1D<br>0275 Oslo Norway                             | Topimax 50 mg<br>Kapsel, hard            | 50 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Norvège            | Janssen-Cilag AS – NO<br>Hoffsveien 1D<br>0275 Oslo Norway                             | Topimax 100 mg<br>Tabletter filmdrasjert | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Norvège            | Janssen-Cilag AS – NO<br>Hoffsveien 1D<br>0275 Oslo Norway                             | Topimax 200 mg<br>Tabletter filmdrasjert | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Norvège            | Janssen-Cilag AS – NO<br>Hoffsveien 1D<br>0275 Oslo Norway                             | Topimax 25 mg<br>Tabletter filmdrasjert  | 25 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Norvège            | Janssen-Cilag AS – NO<br>Hoffsveien 1D<br>0275 Oslo Norway                             | Topimax 50 mg<br>Tabletter filmdrasjert  | 50 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Pologne            | Janssen-Cilag International NV -<br>BE<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium | Topamax 100 mg<br>tabletki powlekane     | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Pologne            | Janssen-Cilag International NV -<br>BE<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium | Topamax 200 mg<br>tabletki powlekane     | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Pologne            | Janssen-Cilag International NV -<br>BE<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium | Topamax 25 mg<br>tabletki powlekane      | 25 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Pologne            | Janssen-Cilag International NV -<br>BE   | Topamax 50 mg<br>tabletki powlekane      | 50 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u>     | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-----------------------------|------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                    | Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium  |                             |                  |                             |                              |
| Pologne            | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium   | Topamax , 15 mg<br>kapsulki | 15 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| Pologne            | Janssen-Cilag International NV - BE<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium   | Topamax , 25 mg<br>kapsulki | 25 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| Portugal           | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.<br>- PT<br>Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A<br>- Queluz de Baixo 2734-503<br>Barcarena Portugal | Topamax                     | 100 milligram(s) | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Portugal           | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.<br>- PT<br>Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A<br>- Queluz de Baixo 2734-503<br>Barcarena Portugal | Topamax                     | 200 milligram(s) | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Portugal           | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.<br>- PT<br>Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A<br>- Queluz de Baixo 2734-503<br>Barcarena Portugal | Topamax                     | 25 milligram(s)  | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Portugal           | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.<br>- PT<br>Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A<br>- Queluz de Baixo 2734-503<br>Barcarena Portugal | Topamax                     | 50 milligram(s)  | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Portugal           | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  | Topamax                     | 15 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u>  | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|--------------------------|------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                    | - PT<br>Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A<br>- Queluz de Baixo 2734-503<br>Barcarena Portugal                                     |                          |                  |                             |                              |
| Portugal           | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.<br>- PT<br>Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A<br>- Queluz de Baixo 2734-503<br>Barcarena Portugal | Topamax                  | 25 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Portugal           | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.<br>- PT<br>Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A<br>- Queluz de Baixo 2734-503<br>Barcarena Portugal | Topamax                  | 50 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Roumanie           | Johnson & Johnson, d.o.o. – SI<br>Smartinska cesta 53,<br>Ljubljana,<br>Slovenia  | TOPAMAX 100<br>tablets   | 100 milligram(s) | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Roumanie           | Johnson & Johnson, d.o.o. – SI<br>Smartinska cesta 53,<br>Ljubljana,<br>Slovenia  | TOPAMAX 200<br>tablets   | 200 milligram(s) | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Roumanie           | Johnson & Johnson, d.o.o. – SI<br>Smartinska cesta 53,<br>Ljubljana,<br>Slovenia  | TOPAMAX 25<br>tablets    | 25 milligram(s)  | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Roumanie           | Johnson & Johnson, d.o.o. – SI<br>Smartinska cesta 53,<br>Ljubljana,<br>Slovenia  | TOPAMAX 50<br>tablets    | 50 milligram(s)  | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Roumanie           | Johnson & Johnson, d.o.o. – SI<br>Smartinska cesta 53,<br>Ljubljana,<br>Slovenia  | TOPAMAX<br>sprinkle caps | 50 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>   | <u>Nom de fantaisie</u>                 | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u>         | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|---|------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Slovaquie          | Johnson & Johnson, s.r.o – SK<br>Plynárenská 7/B<br>824 78 Bratislava<br>Slovak Republic                               | Topamax 15 mg<br>cps                    | 15 milligram(s)  | Gélule à libération prolongée, dure | Voie orale                   |
| Slovaquie          | Johnson & Johnson, s.r.o – SK<br>Plynárenská 7/B<br>824 78 Bratislava<br>Slovak Republic                               | Topamax 25 mg<br>cps                    | 25 milligram(s)  | Gélule à libération prolongée, dure | Voie orale                   |
| Slovaquie          | Johnson & Johnson, s.r.o – SK<br>Plynárenská 7/B<br>824 78 Bratislava<br>Slovak Republic                               | Topamax 100                             | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé                  | Voie orale                   |
| Slovaquie          | Johnson & Johnson, s.r.o – SK<br>Plynárenská 7/B<br>824 78 Bratislava<br>Slovak Republic                               | Topamax 200                             | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé                  | Voie orale                   |
| Slovaquie          | Johnson & Johnson, s.r.o – SK<br>Plynárenská 7/B<br>824 78 Bratislava<br>Slovak Republic                               | Topamax 25                              | 25 milligram(s)  | Comprimé pelliculé                  | Voie orale                   |
| Slovaquie          | Johnson & Johnson, s.r.o – SK<br>Plynárenská 7/B<br>824 78 Bratislava<br>Slovak Republic                               | Topamax 50                              | 50 milligram(s)  | Comprimé pelliculé                  | Voie orale                   |
| Slovenie           | Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI<br>Šmartinska 53, Ljubljana,<br>Slovenia | TOPAMAX 100 mg filmsko obložene tablete | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé                  | Voie orale                   |
| Slovenie           | Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI<br>Šmartinska 53, Ljubljana,<br>Slovenia | TOPAMAX 200 mg filmsko obložene tablete | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé                  | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u>                | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|--|------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Slovenie           | Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI<br>Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenia | TOPAMAX 25 mg filmsko obložene tablete | 25 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Slovenie           | Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI<br>Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenia | TOPAMAX 50 mg filmsko obložene tablete | 50 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Slovenie           | Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI<br>Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenia | TOPAMAX 15 mg kapsule                  | 15 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Espagne            | Janssen-Cilag S.A. – ES<br>Paseo de las DoceEstrellas, 5-7<br>28042 Madrid, Spain                                   | TOPAMAX 100 mg Comprimidos recubiertos | 100 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Espagne            | Janssen-Cilag S.A. – ES<br>Paseo de las DoceEstrellas, 5-7<br>28042 Madrid, Spain                                   | TOPAMAX 200 mg Comprimidos recubiertos | 200 milligram(s) | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Espagne            | Janssen-Cilag S.A. – ES<br>Paseo de las DoceEstrellas, 5-7<br>28042 Madrid, Spain                                   | TOPAMAX 25 mg Comprimidos recubiertos  | 25 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Espagne            | Janssen-Cilag S.A. – ES<br>Paseo de las DoceEstrellas, 5-7<br>28042 Madrid, Spain                                   | TOPAMAX 50 mg Comprimidos recubiertos  | 50 milligram(s)  | Comprimé pelliculé          | Voie orale                   |
| Espagne            | Janssen-Cilag S.A. – ES<br>Paseo de las DoceEstrellas, 5-7<br>28042 Madrid, Spain                                   | TOPAMAX DISPERSABLE 15 mg, cápsulas    | 15 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| Espagne            | Janssen-Cilag S.A. – ES<br>Paseo de las DoceEstrellas, 5-7<br>28042 Madrid, Spain                                   | TOPAMAX DISPERSABLE 25 mg, cápsulas    | 25 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |
| Espagne            | Janssen-Cilag S.A. – ES   | TOPAMAX                                | 50 milligram(s)  | Gélule                      | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u>                       | <u>Dosage</u>    | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|---|------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                    | Paseo de las DoceEstrellas, 5-7<br>28042 Madrid, Spain  | DISPERSABLE<br>50 mg, cápsulas                |                  |                             |                              |
| Suède              | Janssen-Cilag AB – SE<br>Box 7073 192 07 Sollentuna,<br>Sverige   | Topimax 15 mg<br>kapslar, hårda               | 15 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Suède              | Janssen-Cilag AB – SE<br>Box 7073 192 07 Sollentuna,<br>Sverige   | Topimax 25 mg<br>kapslar, hårda               | 25 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Suède              | Janssen-Cilag AB – SE<br>Box 7073 192 07 Sollentuna,<br>Sverige   | Topimax 50 mg<br>kapslar, hårda               | 50 milligram(s)  | Gélule, dure                | Voie orale                   |
| Suède              | Janssen-Cilag AB – SE<br>Box 7073 192 07 Sollentuna,<br>Sverige   | Topimax 100 mg<br>tabletter,<br>filmdragerade | 100 milligram(s) | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Suède              | Janssen-Cilag AB – SE<br>Box 7073 192 07 Sollentuna,<br>Sverige   | Topimax 200 mg<br>tabletter,<br>filmdragerade | 200 milligram(s) | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Suède              | Janssen-Cilag AB – SE<br>Box 7073 192 07 Sollentuna,<br>Sverige   | Topimax 25 mg<br>tabletter,<br>filmdragerade  | 25 milligram(s)  | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Suède              | Janssen-Cilag AB – SE<br>Box 7073 192 07 Sollentuna,<br>Sverige   | Topimax 50 mg<br>tabletter,<br>filmdragerade  | 50 milligram(s)  | Comprimé<br>pelliculé       | Voie orale                   |
| Grande Bretagne    | Janssen-Cilag Limited – GB<br>Saunderton<br>High-Wycombe<br>Buckinghamshire HP 14 4HJ<br>United Kingdom | TOPAMAX 100<br>mg Tablets                     | 100 milligram(s) | Gélule                      | Voie orale                   |
| Grande Bretagne    | Janssen-Cilag Limited – GB<br>Saunderton<br>High-Wycombe<br>Buckinghamshire HP 14 4HJ<br>United Kingdom | TOPAMAX 200<br>mg Tablets                     | 200 milligram(s) | Gélule                      | Voie orale                   |
| Grande Bretagne    | Janssen-Cilag Limited – GB  | TOPAMAX 25                                    | 25 milligram(s)  | Comprimé                    | Voie orale                   |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>  | <u>Nom de fantaisie</u>               | <u>Dosage</u>   | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|---------------------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------------|
|                    | Saunderton<br>High-Wycombe<br>Buckinghamshire HP 14 4HJ<br>United Kingdom                               | mg Tablets                            |                 |                             |                              |
| Grande Bretagne    | Janssen-Cilag Limited – GB<br>Saunderton<br>High-Wycombe<br>Buckinghamshire HP 14 4HJ<br>United Kingdom | TOPAMAX 50<br>mg Tablets              | 50 milligram(s) | Comprimé                    | Voie orale                   |
| Grande Bretagne    | Janssen-Cilag Limited – GB<br>Saunderton<br>High-Wycombe<br>Buckinghamshire HP 14 4HJ<br>United Kingdom | TOPAMAX<br>Sprinkle Capsules<br>15 mg | 15 milligram(s) | Gélule                      | Voie orale                   |
| Grande Bretagne    | Janssen-Cilag Limited – GB<br>Saunderton<br>High-Wycombe<br>Buckinghamshire HP 14 4HJ<br>United Kingdom | TOPAMAX<br>Sprinkle Capsules<br>25 mg | 25 milligram(s) | Gélule                      | Voie orale                   |
| Grande Bretagne    | Janssen-Cilag Limited – GB<br>Saunderton<br>High-Wycombe<br>Buckinghamshire HP 14 4HJ<br>United Kingdom | TOPAMAX<br>Sprinkle Capsules<br>50 mg | 50 milligram(s) | Gélule                      | Voie orale                   |



**ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES  
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE AINSI QUE LA NOTICE  
PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE TOPAMAX ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Le topiramate est un monosaccharide sulfamate-substitué. Le topiramate augmente les canaux chloriques activés par le  $\gamma$ -aminobutyrate et inhibe la neurotransmission excitatoire, en agissant sur des sous-types kaïnate des récepteurs du glutamate et de l'acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique. Il est également un inhibiteur de certaines isozymes de l'anhydrase carbonique.

L'harmonisation du topiramate commercialisé dans les États membres de l'Union européenne (UE), la Norvège et l'Islande s'applique aux deux formulations:

- comprimés (25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg)
- gélules (15 mg, 25 mg, 50 mg)

De nombreuses divergences dans les informations sur le produit pour le topiramate ont été évaluées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) et les versions révisées des informations sur le produit ont été adoptées. Les principales harmonisations ont porté sur les rubriques ci-dessous.

#### 4.1 – Indications thérapeutiques

##### Monothérapie pour l'épilepsie

La preuve de l'efficacité et de la sécurité d'emploi du topiramate en monothérapie pour le traitement de l'épilepsie a été présentée telle qu'établie dans quatre études contrôlées randomisées.

Chez les patients nouvellement diagnostiqués, le topiramate a présenté un bénéfice en monothérapie dans deux des trois études (TOPMAT-EPMN-105 et TOPMAT-EPMN-106) qui ont été menées. L'étude TOPMAT-EPMN-105 a apporté des éléments de preuve justifiant l'extension à l'indication «épilepsie» élargie, car elle constitue la seule étude ayant inclus des patients présentant divers syndromes de crises autres que les crises partielles. Ici, les études des types de crises incluaient à la fois des crises partielles (définies comme crises partielles, partielles complexes ou partielles évoluant en crises secondairement généralisées) et des crises généralisées (définies comme crises tonico-cloniques généralisées, toniques ou cloniques).

L'étude du topiramate en monothérapie dans la population pédiatrique concernait une minorité (environ 20 %) des patients évalués dans les études contrôlées randomisées portant sur le topiramate en monothérapie qui étaient des enfants (âgés de 16 ans ou moins). Environ 300 patients de 6 à 16 ans ont été inclus dans le développement clinique du topiramate en monothérapie. Les résultats des analyses de covariance réalisées dans les études TOPMAT-EPMN-104, TOPMAT-EPMN-105 et TOPMAT-EPMN-106 indiquent que l'efficacité du topiramate en monothérapie ne différait pas en fonction de l'âge. Il n'y a pas de données étayant une revendication d'efficacité en monothérapie chez les patients âgés de moins de 6 ans.

Après discussion de la formulation de cette indication, le CHMP a considéré le texte suivant comme acceptable pour l'utilisation du topiramate en monothérapie pour le traitement de l'épilepsie:

*«Monothérapie chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 6 ans avec crises partielles avec ou sans crises secondairement généralisées et crises tonico-cloniques généralisées primaires.»*

##### Traitement d'appoint de l'épilepsie chez les enfants et les adultes

L'indication proposée de traitement d'appoint est approuvée dans l'ensemble des 29 pays concernés par la procédure lancée au titre de l'article 30. Neuf études au total ont été menées et soumises afin d'étudier l'efficacité du topiramate en tant que traitement d'appoint. Le développement clinique est globalement conforme au document d'orientation du CHMP relatif aux investigations cliniques des médicaments utilisés pour le traitement des troubles épileptiques, en ce qui concerne les aspects clés.

- Crises partielles (CP) avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et les enfants  
Les résultats de six études contrôlées indiquent que le traitement d'appoint par le topiramate chez les adultes présente un important bénéfice thérapeutique pour le contrôle des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. L'efficacité du topiramate, s'agissant de la diminution de la fréquence des crises, concordait dans la totalité des 6 études chez un grand nombre de patients participant à ces études.

Il semblerait qu'il y ait une preuve à la fois cliniquement et statistiquement significative de l'efficacité du topiramate utilisé en traitement d'appoint par rapport aux médicaments anti-épileptiques couramment utilisés pour les indications de CP. Cela est également étayé par le faible taux d'interruption du traitement pour manque d'efficacité. Par conséquent, le CHMP a estimé que l'utilisation du topiramate comme traitement d'appoint chez les adultes présentant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire est justifiée.

La preuve de l'efficacité du topiramate comme traitement d'appoint pour les crises partielles avec ou sans crises secondairement généralisées chez les patients pédiatriques a été déduite d'une étude multicentrique, contrôlée contre placebo (YP). Bien que n'atteignant pas la signification statistique dans un groupe d'âge donné, 2 à 5 ans, 6 à 9 ans, 10 à 15 ans et  $\geq$  à 16 ans, l'étude indique une tendance générale à une supériorité numérique par rapport au placebo dans chaque groupe. Les résultats ont été présentés pour l'ensemble de la cohorte, démontrant un effet statistiquement significatif du traitement pour la totalité du groupe de patients pédiatriques. Cela est considéré comme étayant l'indication de traitement d'appoint proposée pour le topimarate pour les crises partielles avec ou sans crises secondairement généralisées dans la population pédiatrique.

- Traitement d'appoint des crises tonico-cloniques généralisées primaires (TCGP) chez les adultes et les enfants

Deux études, YTC et YTC-E, ont porté sur l'efficacité du topiramate en traitement d'appoint chez des patients souffrant de crises tonico-cloniques généralisées primaires (TCGP). L'une des études a été menée aux États-Unis et au Costa Rica et l'autre en Europe. Le topiramate a montré une diminution de la fréquence des crises TCGP dans l'étude américano-costaricaine et quand on combinait les deux études. Les résultats obtenus dans l'essai européen n'étaient pas concluants, principalement en raison d'une réponse au placebo plus forte que celle qui était attendue. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) justifie cette différence en soutenant que le déséquilibre des fréquences de crises de la ligne de base et de la gravité des crises, ainsi que le taux d'interruption sélective dans les groupes ont pu contribuer à la sous-estimation de l'efficacité du topiramate. Cette explication a été considérée comme raisonnable et l'indication proposée pour l'utilisation du topiramate en traitement d'appoint chez les adultes souffrant de crises tonico-cloniques généralisées primaires peut être considérée comme suffisamment étayée.

La preuve présentée à l'appui de l'utilisation pédiatrique pour les crises TCGP a été apportée par les études YTC et YTC-E. Le TAMM a fourni l'analyse des données par groupe d'âge pour chaque étude. Bien que n'atteignant pas la signification statistique dans un groupe d'âge donné, 2 à 5 ans, 6 à 9 ans, 10 à 15 ans et  $\geq$  à 16 ans, l'étude indique une tendance générale à une supériorité numérique par rapport au placebo dans chaque groupe.

Les résultats des modèles ANCOVA indiquent que l'âge n'avait pas d'impact sur l'effet du traitement (valeur de  $p \geq 0,20$ ) pour les trois types de crises: CP, TCGP ou syndrome de Lennox-Gastaut (SLG). Cependant, il n'y a pas de raison physiologique ou pharmacologique de suspecter que le mécanisme d'action du médicament ou la pathophysiologie de la maladie présenterait une différence quelconque chez un enfant de 2 ans par rapport à un enfant de 10 ans. Par conséquent, il est raisonnable d'accepter que si l'efficacité dans une indication donnée a été démontrée dans la population pédiatrique en général, alors ces résultats peuvent être extrapolés à une limite donnée d'âge inférieur. Il y a indubitablement une preuve statistiquement significative de l'efficacité observée dans la population considérée dans son ensemble pour étayer l'indication de traitement d'appoint chez les enfants souffrant de crises de type CP, TCGP ou SLG. L'âge le plus bas concerné par les essais cliniques était de 2 ans.

En conséquence, le CHMP a accepté l'indication harmonisée pour le topiramate en traitement d'appoint des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire ou des crises tonico-cloniques généralisées primaires chez les adultes et dans la population pédiatrique:

*«Traitement d'appoint chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus présentant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire ou des crises tonico-cloniques généralisées primaires.....»*

### **Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG)**

L'utilisation du topiramate en traitement d'appoint chez les patients (adultes et pédiatriques) souffrant de SLG traités par deux médicaments anti-épileptiques au maximum n'a été étayée que par une seule étude contrôlée, plutôt courte. La justification avancée par le TAMM, soutenant que ce défaut est dû au nombre limité de sujets et de centres d'essais qualifiés disponibles, a été considérée comme acceptable. Les résultats fournis par cette étude renforcent ceux de l'étude YP menée chez des enfants souffrant de crises partielles.

Bien que n'atteignant pas la signification statistique dans un groupe pédiatrique donné, l'étude indique une tendance générale à une supériorité numérique par rapport au placebo dans chaque groupe.

En conséquence, le CHMP a adopté l'indication harmonisée ci-dessous pour le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Pour des raisons de cohérence, il a été convenu de fusionner les deux indications de traitement d'appoint en une formulation unique:

*«Traitement d'appoint chez les enfants âgés de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes présentant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire ou des crises tonico-cloniques généralisées primaires et traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.»*

### **Prophylaxie de la migraine**

Dans la population adulte, le topiramate à des doses égales ou supérieures à 100 mg a montré des diminutions des crises mensuelles de migraine plus importantes que celles obtenues avec le placebo. Dans 2 des 4 études, ces différences étaient statistiquement significatives. Des critères secondaires essentiels d'évaluation de l'efficacité (taux de répondeurs, fréquence des crises de migraine, utilisation d'un médicament de secours) ont démontré une réponse cohérente. La dose de 200 mg n'a pas semblé apporter de bénéfice supplémentaire. Dans l'une des études (TOPMAT-MIGR-003), portant sur la comparaison du topimarate avec le propranolol, un profil d'efficacité similaire a été observé.

Ces résultats peuvent être considérés comme suffisants pour étayer l'indication proposée. Cette indication est approuvée par les recommandations actuelles du groupe de travail de la Fédération européenne des sociétés neurologiques (2006), dans lesquelles le topiramate est considéré comme une médication prophylactique de première ligne appropriée pour la migraine, sur la base de preuves scientifiques issues d'essais cliniques et du consensus des experts de la Fédération européenne des sociétés neurologiques.

Dans certains pays, le topiramate a été approuvé comme médication prophylactique de seconde ligne pour la migraine. Le TAMM n'était pas d'accord avec cette proposition, déclarant que dans tous les essais, il n'était pas requis que les patients n'aient pas répondu à des médicaments prophylactiques pour la migraine. Il est vrai que les essais n'étaient pas spécifiquement conçus pour le recrutement de patients résistants, bien que des informations limitées soient disponibles en ce qui concerne le type de patients qui y ont finalement été inclus (patients naïfs versus précédemment traités/résistants).

Suite à une discussion approfondie sur l'utilisation du topiramate pour la prophylaxie de la migraine, le CHMP a considéré le texte suivant comme acceptable:

*«Le topiramate est indiqué chez les adultes pour la prophylaxie de la céphalée migraineuse après une évaluation minutieuse des autres options de traitement possibles. Le topiramate n'est pas destiné à un traitement aigu.»*

## 4.2 – Posologie

### Monothérapie pour l'épilepsie chez les enfants et les adultes

En ce qui concerne la posologie du topiramate, en général les schémas de titration en monothérapie et en traitement d'appoint indiqués à la rubrique 4.2 Posologie du résumé des caractéristiques du produit (RCP) sont cohérents pour l'ensemble des RCP des États membres, malgré des différences selon les tranches d'âge d'utilisation.

Le CHMP a approuvé l'utilisation de la dose de 100 – 200 mg/jour recommandée en monothérapie comme dose cible initiale et la dose quotidienne maximale de 500 mg/jour en monothérapie chez les adultes, ainsi que l'utilisation de la dose cible initiale de 100 mg/jour selon la réponse clinique obtenue chez les enfants âgés de 6 ans et plus.

### Traitement d'appoint pour l'épilepsie chez les enfants et les adultes

- Crises partielles avec et sans généralisation secondaire, crises tonico-cloniques généralisées primaires ou
- Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut

Le CHMP a approuvé un intervalle de doses efficaces de 200 à 400 mg/jour pour les adultes. L'incrément maximal par semaine de la titration de la dose a été modifié à 50 mg/jour, au lieu de 100 mg/jour. Le CHMP a accepté la formulation suivante pour les adultes:

#### «Adultes

*Le traitement doit commencer à 25 à 50 mg le soir pendant une semaine. Une utilisation de doses initiales inférieures a été rapportée, mais n'a pas été étudiée de manière systématique. Par la suite, à intervalles d'une ou de deux semaines, la dose doit être augmentée de 25 à 50 mg/jour et répartie en deux prises. Certains patients peuvent atteindre une efficacité avec une prise du médicament une fois par jour.*

*Dans les essais cliniques portant sur le traitement d'appoint, 200 mg ont constitué la dose efficace minimale. La dose quotidienne habituelle est de 200 à 400 mg répartis en deux prises.»*

Le CHMP a approuvé la dose quotidienne totale recommandée d'environ 5 à 9 mg/kg/jour répartis en deux prises comme traitement d'appoint dans la population pédiatrique (enfants âgés de 2 ans et plus).

Les recommandations de doses pour les patients insuffisants rénaux ont été précisées. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour les personnes âgées, sous réserve que la fonction rénale soit intacte. Des informations sur le dosage chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ont également été fournies.

### Prophylaxie de la migraine

Le CHMP a approuvé la titration de dose suggérée commençant avec 25 mg/jour pendant une semaine, puis incrémentée de 25 mg par semaine.

Aucun sujet pédiatrique n'était inclus dans aucune des études portant sur la migraine et par conséquent aucune revendication d'efficacité ni de sécurité n'a été formulée.

## 4.3 - Contre-indications

Le CHMP n'a pas considéré comme justifiée une contre-indication pour l'utilisation du topiramate dans l'**indication d'épilepsie** pendant la grossesse et chez les femmes susceptibles d'être enceintes en l'absence d'utilisation de méthodes efficaces de contraception. Des conseils appropriés ont été inclus à la rubrique 4.6 concernant les risques que présente le traitement pour la mère et le fœtus et les risques de l'absence de traitement de l'épilepsie pendant la grossesse (voir RCP rubrique 4.6).

Une contre-indication pour l'utilisation du topiramate dans l'indication de prophylaxie de la migraine pendant la grossesse et chez les femmes susceptibles d'être enceintes en l'absence d'utilisation de méthodes efficaces de contraception a été incluse dans le RCP aux rubriques 4.3 et 4.6.

#### **4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Des troubles de l'humeur ou une dépression et une tendance au suicide, une myopie aiguë et un glaucome secondaire à angle fermé, ainsi qu'une acidose métabolique ont été inclus et identifiés comme risque important dans le plan de gestion des risques. Des mises en garde ont également été incluses signalant que le topiramate doit être utilisé avec précaution chez les patients dont les maladies ou les traitements représentent un facteur de risque pour l'apparition d'une acidose métabolique et également que les antécédents de troubles oculaires du patient doivent être pris en compte en cas de traitement par le topiramate.

Il a été constaté que la perte de poids est une caractéristique pertinente du traitement par le topiramate chez certains patients et une mise en garde a été incluse indiquant que les patients sous traitement de longue durée par le topiramate doivent être régulièrement pesés afin de surveiller la persistance de leur perte de poids.

La question de savoir si le topiramate peut exercer un effet sur les os (en dehors de celui décrit pour l'acidose métabolique) et donc sur la croissance n'a pas été totalement élucidée. Il est prévu de procéder prochainement à l'évaluation de données pédiatriques et aucune mesure supplémentaire ne semble être nécessaire pour le moment.

En outre, le CHMP a appuyé la suppression dans les informations sur le produit de toute mention d'interchangeabilité des différents médicaments contenant du topiramate chez les patients individuels.

#### **4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Des données ont été présentées à l'appui du texte proposé sur les interactions possibles entre le topiramate et les contraceptifs oraux, ainsi que la rispéridone. Il semblerait qu'il y ait une diminution de tous les paramètres mesurés ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$  et ASC) pour l'éthinyl estradiol associé à une administration concomitante de topiramate dans l'étude sur l'épilepsie. Une mise en garde appropriée indiquant qu'une possible diminution de l'efficacité contraceptive et une augmentation des saignements utérins doivent être prises en compte chez les patientes prenant des contraceptifs oraux en même temps que du Topamax a été incluse et est approuvée par le CHMP.

Il ne semble pas qu'il y ait une différence statistiquement significative dans la concentration plasmatique de rispéridone lors d'une administration concomitante de topiramate, ni chez les sujets sains, ni chez les patients présentant un trouble bipolaire. La formulation proposée dans le RCP reflète la différence non significative de concentration observée et conclut de manière appropriée qu'il est peu probable que l'interaction ait une importance clinique. Étant donné qu'une augmentation du nombre d'événements indésirables (ainsi que de ceux entraînant l'interruption de l'étude) est observée quand la rispéridone et le topiramate sont administrés concomitamment, la formulation de cette sous-rubrique a été légèrement modifiée. Le CHMP a considéré la formulation proposée dans cette rubrique comme acceptable.

Par ailleurs, une déclaration sur l'interaction entre le topiramate et le millepertuis a également été incluse dans les informations sur le produit.

#### **4.6 - Grossesse et allaitement**

Le TAMM a fourni une revue des recueils de données de la base de données de pharmacovigilance personnelle de J&J PRD et des registres prospectifs grossesse, qui identifiaient les risques potentiels pour le fœtus de femmes enceintes traitées par le topiramate. Bien qu'une revue de la littérature présentée par le TAMM indique que l'utilisation d'un traitement prophylactique de la migraine chez les femmes enceintes qui en souffrent présente un bénéfice potentiel, il faut dire que la grande majorité des migraines s'améliorent pendant la grossesse, même si les chiffres exacts des études varient. Chez les femmes qui ont besoin d'un traitement prophylactique de la migraine, il est préférable d'utiliser un agent dont il n'a pas été montré qu'il est tératogène à faible dose chez trois espèces animales.

Les études montrant un lien entre la survenue d'une hypertension gestationnelle ou d'une pré-éclampsie plus fréquemment chez les femmes souffrant de migraine ne prouvent pas qu'il y ait une

relation causale entre la migraine et la pré-éclampsie ou l'hypertension. Aucune étude n'a montré qu'un bon contrôle de la migraine prévient l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie. De même, le lien entre la migraine et le choc ischémique n'est pas prouvé. Il n'y a actuellement aucune preuve que la prophylaxie de la migraine pendant la grossesse réduit le risque de choc.

Le CHMP est d'avis que la contre-indication pour l'utilisation du topiramate pour l'indication de prophylaxie de la migraine pendant la grossesse et chez les femmes susceptibles d'être enceintes sans contraception appropriée est justifiée sur la base de la démonstration de la tératogénicité du topiramate chez trois espèces animales et de la disponibilité d'autres traitements aigus et prophylactiques pour la migraine pendant la grossesse, dont il n'a pas été montré qu'ils sont tératogènes chez trois espèces animales.

Lorsqu'il n'y a pas suffisamment de données humaines, mais la preuve d'un risque d'après des études animales et que d'autres traitements plus sûrs sont disponibles, une contre-indication pour l'utilisation pendant la grossesse est justifiée. Comme le recommande le CHMP, le TAMM a inclus la contre-indication pour l'utilisation du topiramate pendant la grossesse ou chez les femmes susceptibles d'être enceintes sans contraception appropriée pour l'indication de prophylaxie de la migraine.

### **5.3 - Données de sécurité précliniques**

Dans le cadre de sa demande initiale, le TAMM a soumis un ensemble complet de données non cliniques à l'appui de l'enregistrement du produit, incluant un dossier complet constitué de rapports de toxicologie pour la reproduction. Aucune nouvelle donnée de toxicologie n'a été produite par le TAMM pour étayer l'utilisation du topiramate, autre qu'une étude de toxicité orale menée chez des rats juvéniles.

Les études embryofœtales apportent clairement la preuve du pouvoir tératogène du topiramate. Le fait que cet effet était reproductible et qu'il a été observé chez trois espèces, tant de rongeurs que de non rongeurs, suggère un risque potentiel pour l'homme.

## **MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE**

Considérant que

- la saisine visait à l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été examinés sur la base de la documentation fournie et de la discussion scientifique tenue en son sein,

le CHMP a recommandé de procéder aux modifications des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont présentés à l'annexe III pour Topamax et les dénominations associées (voir annexe I).

### **ANNEXE III**

#### **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE-PATIENT**

**Note : Ces RCP, étiquetage et notice-patient sont les versions validées au moment de la décision de la Commission.**

**Après la décision de la Commission, les autorités compétentes des états membres, en lien avec l'état membre de référence, mettront à jour l'information produit, comme requis. Par conséquent, ces RCP, étiquetage et notice-patient ne représentent pas nécessairement le texte en vigueur.**



## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Topamax et noms associés (voir Annexe I) 25 mg comprimés pelliculés  
Topamax et noms associés (voir Annexe I) 50 mg comprimés pelliculés  
Topamax et noms associés (voir Annexe I) 100 mg comprimés pelliculés  
Topamax et noms associés (voir Annexe I) 200 mg comprimés pelliculés

Topamax et noms associés (voir Annexe I) 15 mg gélules  
Topamax et noms associés (voir Annexe I) 25 mg gélules  
Topamax et noms associés (voir Annexe I) 50 mg gélules  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[A compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Gélules

[A compléter au niveau national]

## 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

#### Généralités

Il est recommandé de débiter 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.

TOPAMAX est disponible sous forme de comprimés pelliculés et de gélules. 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.

Une surveillance des concentrations plasmatiques 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.

TOPAMAX peut être administré sans tenir compte des repas.

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, administrées 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 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 2,0mg/kg/jour chez l'enfant de 6 à 16 ans).

## Traitement de l'épilepsie en association à d'autres anti-épileptiques (épilepsie partielle avec ou sans généralisation, crises tonico-cloniques généralisées, ou crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut)

### *Adultes*

Le traitement doit débiter par 25-50 mg le soir pendant 1 semaine. L'utilisation de doses 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 débiter 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 débiter 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/j. Des patients ont reçu des doses journalières totales allant jusqu'à 200 mg/jour. Cette dose peut être adaptée 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.

### *Patient insuffisant rénal*

Chez les patients insuffisants rénaux ( $Cl_{Créat} \leq 60$  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.

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.

#### *Patient insuffisant hépatique*

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

#### *Patients âgés*

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

### **4.3 Contre-indications**

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

Traitement prophylactique de la migraine chez la femme enceinte ou chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas des méthodes contraceptives efficaces.

### **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 pour plus de détails).

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'exercice physique ou l'exposition à des températures élevées peut diminuer le risque d'effets indésirables liés à la chaleur (voir rubrique 4.8).

#### 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 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 une légère augmentation 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 événements 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 les personnels soignants) doivent être informés de la nécessité de demander une aide médicale en cas d'apparition d'idées ou de comportement suicidaires.

### 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. 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 hépatique

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

### Myopie aiguë et glaucome 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 une myopie, un rétrécissement de la chambre antérieure, une hyperémie (rougeur) oculaire et une augmentation de la pression intraoculaire. Une mydriase peut être ou non présente. 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.

### Acidose métabolique

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 de 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 augmente le risque de formation de calcul rénal et peut potentiellement entraîner une ostéopénie.

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'enfant ou l'adulte.

En tenant compte des antécédents médicaux, une évaluation adéquate des taux de bicarbonates sériques est recommandée au cours du traitement par le topiramate. 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.

#### 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

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

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

#### 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 enzymatique polymorphique 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/j. 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 cet 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 TOPAMAX. 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 topiramate. Les résultats de ces interactions sont résumés ci-dessous :

| AE coadministrés    | Concentration de l'AE | Concentration de TOPAMAX |
|---------------------|-----------------------|--------------------------|
| Phénytoïne          | **<br>↔               | ↓                        |
| 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 SNC*

L'administration concomitante de TOPAMAX et d'alcool ou d'autres agents dépresseurs du système nerveux central 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 oraux*

Dans une étude d'interaction pharmacocinétique chez des volontaires saines traitées de façon concomitante par une association contraceptive orale 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) 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 traitées 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



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). La signification clinique de ces modifications 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 recevant des associations contraceptives orales et TOPAMAX. Il doit être demandé aux patientes prenant des contraceptifs contenant des oestroprogestatifs de rapporter toute modification de leurs saignements au cours de leurs cycles menstruels. L'efficacité contraceptive peut être diminuée même en l'absence de saignements intercurrents.

### *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 minimales 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 événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment qu'avant l'introduction du topiramate (250 à 400 mg/jour) (90% et 54% respectivement). Les événements 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 par 24 h) et du topiramate (96 mg par 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'HCTZ 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' $ASC_{0-12h}$  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 de TOPAMAX 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 métabolite kéto-actif. La signification clinique de cette observation 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 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*-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 à la surveillance afin d'assurer un contrôle adéquat du diabète.

### Autres formes d'interactions

#### *Agents prédisposants à la néphrolithiase*

TOPAMAX, 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 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 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. Cet effet indésirable n'est pas dû à une interaction pharmacocinétique. Une association d'une hyperammoniémie avec topiramate en monothérapie ou associé à d'autres médicaments antiépileptiques n'a pas été établie.

### 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 <sup>a</sup> du médicament co-administré                                       | Concentration <sup>a</sup> 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) <sup>b</sup>                         | ↔   |

<sup>a</sup> Les valeurs en % correspondent aux variations des concentrations pendant le traitement en monothérapie de la  $C_{max}$  ou de l'ASC moyenne

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

NE = Non étudié

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

<sup>b</sup> 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 Grossesse et allaitement

Le topiramate est tératogène chez la souris, le rat et le lapin. Chez le rat, le topiramate traverse la barrière placentaire.

Il n'existe pas d'étude adéquate et bien contrôlée avec le topiramate chez la femme enceinte.

Les données issues de registres de grossesse suggèrent qu'il pourrait y avoir une relation entre l'utilisation de Topamax pendant la grossesse et des malformations congénitales (par exemple, malformations cranio-faciales telles que fente labiale, division palatine, hypospadias et anomalies impliquant différents systèmes). Ceci a été rapporté avec le topiramate en monothérapie et le topiramate comme composant d'une polythérapie. Ces données doivent être interprétées avec prudence car des données complémentaires sont nécessaires pour identifier une augmentation du risque de malformation.

De plus, des données issues de ces registres ou d'autres études suggèrent que, comparé à la monothérapie, il pourrait y avoir une augmentation du risque d'effets tératogènes lors de l'utilisation des médicaments antiépileptiques en polythérapie.

Il est recommandé que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception adéquate.

Les études animales ont montré que le topiramate est excrété dans le lait. L'excrétion du topiramate dans le lait maternel n'a pas été évalué dans des études contrôlées chez l'homme. Des observations limitées chez les patients suggèrent une excrétion importante du topiramate dans le lait maternel. Etant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, une décision doit être prise concernant l'arrêt de l'allaitement ou l'arrêt/abstention du traitement par le topiramate en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère (voir rubrique 4.4).

### **Dans l'indication épilepsie**

Le topiramate ne devra être prescrit pendant la grossesse qu'après information complète de la patiente sur le risque connu d'épilepsie incontrôlée pendant la grossesse et sur les risques potentiels du médicament pour le fœtus.

### **Dans l'indication prophylaxie de la migraine**

Le topiramate est contraindiqué pendant la grossesse ainsi que chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace (voir rubriques 4.3 et 4.5 Interactions avec les contraceptifs oraux).

## **4.7 Effets 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.

Aucune étude sur les effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée.

## **4.8 Effets indésirables**

La sécurité d'emploi de topiramate a été évaluée à partir de la 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 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 (EIs) étaient légers à modérés en sévérité. Les EIs 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          | $\geq 1/10$  |
| Fréquent               | $\geq 1/100$ à $<1/10$                                   |
| Peu fréquent           | $\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$                               |
| Rare                   | $\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$                           |
| Fréquence indéterminée | Ne peut être estimée sur la base des données disponibles |

Les EIs 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, dysgeusie, hypoesthésie, léthargie, trouble de la mémoire, nystagmus, paresthésie, somnolence, tremblement, diplopie, vision trouble, diarrhée, nausée, fatigue, irritabilité, et perte de poids.

### Population pédiatrique

Dans les essais cliniques en double-aveugle, les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 2$  fois) chez les enfants par rapport aux adultes incluent : diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit, acidose hyperchlorémique, hypokaliémie, troubles du comportement, agression, apathie, difficulté d'endormissement, idées suicidaires, trouble de l'attention, léthargie, trouble du rythme circadien du sommeil, mauvaise qualité de sommeil, larmoiement accru, bradycardie sinusale, sensation anormale, et trouble de la marche.

Les EIs rapportés chez l'enfant et non rapportés chez l'adulte au cours des essais cliniques contrôlés en double-aveugle incluent : éosinophilie, hyperactivité psychomotrice, vertige, vomissement, hyperthermie, fièvre et difficulté d'apprentissage.

**Tableau 1:** Effets indésirables du topiramate

| Classe de système organe                         | Très fréquent                      | Fréquent   | Peu fréquent   | Rare   | Fréquence indéterminée |
|--|------------------------------------|--|--|--|------------------------|
| Investigations                                   | Diminution du poids                | Prise de poids*  | Présence de cristaux dans l'urine, test talon-orteil anormal<br>diminution du nombre de globules blancs  | Bicarbonates sériques diminués   |                        |
| Affections cardiaques                            |                                    |  | Bradycardie, bradycardie sinusale<br>palpitations  |  |                        |
| Affections hématologiques et système lymphatique |                                    | Anémie   | Leucopénie, thrombopénie, lymphadénopathie, éosinophilie   | Neutropénie*   |                        |
| Affections du système nerveux                    | Paresthésie, somnolence<br>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, nystagmus, dysgueusie, trouble de l'équilibre, dysarthrie, tremblement d'intention, sédation | Diminution de la vigilance, état de grand mal épileptique, trouble du champ visuel, crises convulsives partielles complexes, trouble de l'élocution, hyperactivité psychomotrice, syncope, trouble de la sensibilité, salivation, hypersomnie, aphasie, discours répétitif, hypokinésie, dyskinésie, vertige positionnel, mauvaise qualité du sommeil, sensation de brûlure, perte de la | Apraxie, trouble du rythme circadien du sommeil, hyperesthésie, hyposmie, anosmie, tremblement essentiel, akinésie, absence de réponse aux stimuli |                        |

|   |                     |   |   |  |
|---|---------------------|---|---|--|
|   |                     |   | <p>sensibilité ,<br/> parosmie,<br/> syndrome<br/> cérébelleux,<br/> dysesthésie,<br/> hypoguesie,<br/> stupeur,<br/> maladresse,<br/> aura, aguesie,<br/> dysgraphie,<br/> dysphasie,<br/> neuropathie<br/> périphérique,<br/> présyncope,<br/> dystonie,<br/> fourmillement</p> |  |
| Affections<br>oculaires   |                     | Vision trouble,<br>diplopie, trouble<br>de la vision                        | Diminution de<br>l'acuité<br>visuelle,<br>scotome,<br>myopie*,<br>sensation<br>anormale au<br>niveau de<br>l'œil*,<br>sécheresse<br>oculaire,<br>photophobie,<br>blépharospasme,<br>larmoiement,<br>photopsie,<br>mydriase,<br>presbytie  | Cécité<br>unilatérale,<br>cécité<br>transitoire,<br>glaucome,<br>trouble de<br>l'accommodation,<br>altération<br>de la vision<br>binoculaire,<br>scotome<br>scintillant,<br>œdème<br>palpébral*,<br>cécité<br>nocturne,<br>amblyopie |
|   |                     |   |   | Glaucome à<br>angle<br>fermé*,<br>maculopathie*,<br>trouble<br>des<br>mouvements<br>oculaires*   |
| Affections de<br>l'oreille et du<br>labyrinthe                  |                     | Vertige,<br>acouphènes,<br>douleur<br>auriculaire                           | Surdit , surdit <br>unilat rale,<br>surdit <br>neurosensorielle,<br>g ne<br>auriculaire,<br>alt ration de<br>l'audition   |  |
| Affections<br>respiratoires,<br>thoraciques et<br>m diastinales |                     | Dyspn e,<br> pistaxis,<br>obstruction<br>nasale,<br>rhinorrh e              | Dyspn e<br>d'effort,<br>hypers cr tion<br>sinusienne<br>paranasale,<br>dysphonie  |  |
| Affections<br>gastro-<br>intestinales                           | Naus e,<br>Diarrh e | Vomissement,<br>constipation,<br>douleur<br>abdominale<br>haute, dyspepsie, | Pancr atite,<br>flatulence,<br>reflux gastro-<br> sophagien,<br>douleur   |  |

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
|  | <p>douleur abdominale, sécheresse buccale, gêne gastrique, paresthésie orale, gastrite, gêne abdominale</p> | <p>abdominale basse, hypoesthésie orale, saignement gingival, distension abdominale, gêne épigastrique, défense abdominale, hypersécrétion salivaire, douleur buccale, haleine odorante, glossodynie</p> |   |
| <p>Affections du rein et des voies urinaires</p>       | <p>Néphrolithiase, pollakiurie, dysurie,</p>  | <p>Calcul urinaire, incontinence urinaire, hématurie, incontinence, miction impérieuse, coliques néphrétiques, douleur rénale</p>  | <p>Calcul urétéral, acidose tubulaire rénale*</p>   |
| <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p>   | <p>Alopécie, rash, prurit</p>   | <p>Anhydrose, hypoesthésie faciale, urticaire, érythème, prurit généralisé, éruption maculaire, décoloration cutanée, dermite allergique, gonflement du visage</p>                                       | <p>Syndrome de Stevens-Johnson*, érythème polymorphe*, odeur cutanée anormale, œdème périorbitaire*, urticaire localisé</p> <p>Nécrolyse épidermique toxique*</p> |
| <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques</p> | <p>Arthralgie, spasmes musculaires, myalgie, contraction musculaire, faiblesse musculaire, douleur</p>      | <p>Gonflement articulaire*, Raideur musculo-squelettique, douleur du flanc, fatigue musculaire</p>   | <p>Sensation d'inconfort au niveau des membres*</p>   |



|   |                  |  |   |   |
|---|------------------|--|---|---|
|   |                  | thoracique<br>musculo-<br>squelettique   |   |   |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition              |                  | Anorexie, appétit diminué  | Acidose métabolique, hypokaliémie, appétit augmenté, polydipsie   | Acidose hyperchlorémique  |
| Infections and infestations                             | Rhinopharyngite* |  |   |   |
| Affections vasculaires                                  |                  |  | hypotension orthostatique, hypotension, flush, bouffée vaso-motrice   | Syndrome de Raynaud   |
| 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 | Oedème du visage, calcinose   |
| Caractéristiques socio-environnementales                |                  |  | Difficulté d'apprentissage  |   |
| Affection du système immunitaire                        |                  | Hypersensibilité   |   | Oedème allergique*, œdème conjonctival*   |
| Affections des organes de reproduction et du sein       |                  |  | Trouble de l'érection, dysfonctionnement sexuel   |   |
| Affections psychiatriques                               | Dépression       | Bradyphrénie, insomnie, trouble de l'élocution, anxiété, état confusionnel, désorientation, agressivité, altération de | Idées suicidaires, tentative de suicide, hallucination, trouble psychotique, hallucination auditive,                        | Manie, anorgasmie, trouble panique, diminution de la libido, sensation de désespoir*, orgasme |

|   |  |   |
|---|--|---|
| l'humeur,<br>agitation,<br>variations<br>d'humeur,<br>humeur<br>dépressive,<br>colère, troubles<br>du<br>comportement | hallucination<br>visuelle,<br>apathie,<br>absence de<br>discours<br>spontané,<br>trouble du<br>sommeil,<br>labilité<br>émotionnelle,<br>libido<br>diminuée,<br>nervosité,<br>pleurs,<br>dysphémie,<br>humeur<br>euphorique,<br>paranoïa,<br>persévération,<br>attaque de<br>panique, crise<br>de larmes,<br>trouble de la<br>lecture,<br>difficulté<br>d'endormisse-<br>ment,<br>émoussement<br>émotionnel,<br>pensée<br>anormale,<br>absence de<br>libido,<br>indifférence,<br>insomnie<br>moyenne,<br>distractibilité,<br>éveil matinal<br>précoce,<br>réaction de<br>panique,<br>élévation de<br>l'humeur | anormal,<br>hypomanie,<br>sensation<br>orgasmique<br>diminuée |
|---|--|---|

---

\* identifié comme EI dans les cas spontanés rapportés après commercialisation. Sa fréquence était calculée à partir des données des essais cliniques.

## 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

En cas de surdosage aigu, si l'ingestion est récente, l'estomac peut être immédiatement vidé par lavage gastrique ou par induction des vomissements. Il a été montré que le charbon activé absorbait le topiramate *in vitro*. Le traitement doit comporter des mesures symptomatiques appropriées et le patient doit être adéquatement hydraté. L'hémodialyse s'est montrée efficace pour éliminer le topiramate de l'organisme.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

*Classe pharmacothérapeutique:* autres antipépileptiques, préparations antimigraineuses, 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<sub>A</sub>, 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<sub>A</sub>.

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<sub>A</sub> insensible aux benzodiazépines. Le topiramate antagonise la capacité du kainate à activer le kainate/AMPA (acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique) sous-type du récepteur excitateur de l'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  $\mu$ M à 200  $\mu$ M, avec une activité minimum observée entre 1  $\mu$ M et 10  $\mu$ M.

De plus, 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 GABA<sub>A</sub>, le pentylénététrazole.

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 et son efficacité clinique. Aucun signe de tolérance n'a été observé chez l'homme.

## 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 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 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 dans/sur les érythrocytes, saturable pour des concentrations plasmatiques supérieures à 4 µg/ml a été observée. 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.

### Métabolisme

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.

### Élimination

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 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.

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.

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.

Les clairances plasmatique et rénale du topiramate sont diminuées chez les patients présentant une fonction rénale anormale ( $CL_{cr} < 60$  ml/min), et la clairance plasmatique est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. 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. Le topiramate est éliminé de façon efficace du plasma par hémodialyse.

La clairance plasmatique du topiramate est diminuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

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 médicaments antiépileptiques 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/dose.

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 liées 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/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 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**

[A compléter au niveau national]

### **6.2 Incompatibilités**

[A compléter au niveau national]

### **6.3 Durée de conservation**

[A compléter au niveau national]

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

[A compléter au niveau national]

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

[A compléter au niveau national]

### **6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

[{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>]

## **8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

[A compléter au niveau national]

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[A compléter au niveau national]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[A compléter au niveau national]

## **ETIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Étui pour plaquette thermoformée alu/alu**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 25 mg comprimés pelliculés  
[voir annexe I – à compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

[A compléter au niveau national]

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé.  
[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON  
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE  
MARCHÉ**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

[{Nom et adresse}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>]

|   |
|---|
| <b>12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b> |
|---|

[A compléter au niveau national]

|                          |
|--------------------------|
| <b>13. NUMERO DU LOT</b> |
|--------------------------|

Lot

|  |
|--|
| <b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</b> |
|--|

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b> |
|--------------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION E N BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

[A compléter au niveau national]

Topamax et noms associés (voir annexe I) 25 mg comprimé pelliculé.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**Plaquette thermoformée alu/alu**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 25 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom}

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Étui pour plaquette thermoformée alu/alu**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 50 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

[A compléter au niveau national]

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé.  
[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

[{Nom et adresse}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>]

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

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION E N BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

Topamax et noms associés (voir annexe I) 50 mg comprimés pelliculés.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**Plaquette thermoformée alu/alu**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

TOPAMAX et noms associés (voir annexe I) 50 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom}

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Étui pour plaquette thermoformée alu/alu**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 100 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

[A compléter au niveau national]

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé.  
[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

[{Nom et adresse}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>]

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

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION E N BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

Topamax et noms associés (voir annexe I) 100 mg comprimés pelliculés.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**Plaquette thermoformée alu/alu**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 100 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom}

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Étui pour plaquette thermoformée alu/alu**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 200 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

[A compléter au niveau national]

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé.  
[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

[{Nom et adresse}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>]

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

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION E N BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

Topamax et noms associés (voir annexe I) 200 mg comprimés pelliculés.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**Plaquette thermoformée alu/alu**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 200 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom}

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Etui du flacon plastique**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 25 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés pelliculés avec dessicant  
28 comprimés pelliculés avec dessicant  
50 comprimés pelliculés avec dessicant  
56 comprimés pelliculés avec dessicant  
60 comprimés pelliculés avec dessicant  
100 comprimés pelliculés avec dessicant

[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL YA LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

Lot.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

Topamax et noms associés (voir annexe I) 25 mg comprimés pelliculés

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Flacon plastique**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 25 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

[A compléter au niveau national]

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés pelliculés avec dessicant  
28 comprimés pelliculés avec dessicant  
50 comprimés pelliculés avec dessicant  
56 comprimés pelliculés avec dessicant  
60 comprimés pelliculés avec dessicant  
100 comprimés pelliculés avec dessicant

[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON**

**UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL YA LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

Lot.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Non applicable.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Etui du flacon plastique**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 50 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés pelliculés avec dessicant  
28 comprimés pelliculés avec dessicant  
50 comprimés pelliculés avec dessicant  
56 comprimés pelliculés avec dessicant  
60 comprimés pelliculés avec dessicant  
100 comprimés pelliculés avec dessicant

[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL YA LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

Lot.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

Topamax et noms associés (voir annexe I) 50 mg comprimés pelliculés

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Flacon plastique**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 50 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

[A compléter au niveau national]

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés pelliculés avec dessicant  
28 comprimés pelliculés avec dessicant  
50 comprimés pelliculés avec dessicant  
56 comprimés pelliculés avec dessicant  
60 comprimés pelliculés avec dessicant  
100 comprimés pelliculés avec dessicant

[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

Lot.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Non applicable.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Etui du flacon plastique**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 100 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés pelliculés avec dessicant  
28 comprimés pelliculés avec dessicant  
50 comprimés pelliculés avec dessicant  
56 comprimés pelliculés avec dessicant  
60 comprimés pelliculés avec dessicant  
100 comprimés pelliculés avec dessicant

[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL YA LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

Lot.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

Topamax et noms associés (voir annexe I) 100 mg comprimés pelliculés

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Flacon plastique**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 100 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

[A compléter au niveau national]

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés pelliculés avec dessicant  
28 comprimés pelliculés avec dessicant  
50 comprimés pelliculés avec dessicant  
56 comprimés pelliculés avec dessicant  
60 comprimés pelliculés avec dessicant  
100 comprimés pelliculés avec dessicant

[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP :

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL YA LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

Lot.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Non applicable.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Etui du flacon plastique**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 200 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés pelliculés avec dessicant  
28 comprimés pelliculés avec dessicant  
50 comprimés pelliculés avec dessicant  
56 comprimés pelliculés avec dessicant  
60 comprimés pelliculés avec dessicant  
100 comprimés pelliculés avec dessicant

[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL YA LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

Lot.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

Topamax et noms associés (voir annexe I) 200 mg comprimés pelliculés

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Flacon plastique**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 200 mg comprimés pelliculés  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

[A compléter au niveau national]

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés pelliculés avec dessicant  
28 comprimés pelliculés avec dessicant  
50 comprimés pelliculés avec dessicant  
56 comprimés pelliculés avec dessicant  
60 comprimés pelliculés avec dessicant  
100 comprimés pelliculés avec dessicant

[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

Lot.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Non applicable.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Etui du flacon plastique**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 15 mg gélule  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 gélules  
28 gélules  
50 gélules  
60 gélules  
100 gélules

[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE**

**MARCHE**

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

Lot.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

Topamax et noms associés (voir annexe I) 15 mg gélule

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Flacon plastique**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 15 mg gélule  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 gélules  
28 gélules  
50 gélules  
60 gélules  
100 gélules

[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON  
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A  
LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Non applicable.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Etui du flacon plastique**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 25 mg gélule  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés pelliculés avec dessicant  
28 comprimés pelliculés avec dessicant  
50 comprimés pelliculés avec dessicant  
56 comprimés pelliculés avec dessicant  
60 comprimés pelliculés avec dessicant  
100 comprimés pelliculés avec dessicant

[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

Lot.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

Topamax et noms associés (voir annexe I) 25 mg comprimés pelliculés

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Flacon plastique**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 25 mg gélules  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 gélules  
28 gélules  
50 gélules  
60 gélules  
100 gélules

[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**3. 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Non applicable.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Etui du flacon plastique**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 50 mg gélule  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 gélules  
28 gélules  
50 gélules  
60 gélules  
100 gélules

[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**3. 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE**

**MARCHE**

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

Topamax et noms associés (voir annexe I) 50 mg gélules

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Flacon plastique**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topamax et noms associés (voir annexe I) 50 mg gélules  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
topiramate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 gélules  
28 gélules  
50 gélules  
60 gélules  
100 gélules

[A compléter au niveau national]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE**

**MARCHE**

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Non applicable.



**NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**Topamax et noms associés (voir annexe I) (topiramate) 25, 50, 100 et 200 mg comprimés pelliculés**

**Topamax et noms associés (voir annexe I) (topiramate) 15, 25, 50 mg gélules**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Topiramate

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que TOPAMAX et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TOPAMAX
3. Comment prendre TOPAMAX
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver TOPAMAX
6. Informations supplémentaires

### **1. QU'EST-CE QUE TOPAMAX ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

TOPAMAX appartient à un groupe de médicaments appelés « médicaments antiépileptiques ». Il est utilisé :

- seul pour traiter les convulsions chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans
- avec d'autres médicaments pour traiter les convulsions chez les adultes et les enfant à partir de 2 ans
- pour prévenir les migraines chez l'adulte

### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE TOPAMAX**

#### **Ne prenez jamais TOPAMAX**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au topiramate ou à l'un des autres composants de TOPAMAX (voir liste rubrique 6).
- pour la prévention de la migraine si vous êtes enceinte ou si vous êtes susceptible de devenir enceinte et que vous n'utilisez pas de contraception efficace (voir rubrique « Grossesse et allaitement » pour plus information).

Si vous n'êtes pas sûr que ce qui précède s'applique à vous, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre TOPAMAX.

#### **Faites attention avec TOPAMAX**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre TOPAMAX si :

- vous avez des problèmes rénaux, en particulier des calculs rénaux, ou si vous êtes sous dialyse rénale
- vous avez des antécédents d'anomalies du sang et du métabolisme (acidose métabolique)
- vous avez des problèmes hépatiques
- vous avez des problèmes oculaires, en particulier un glaucome
- vous avez un problème de croissance
- vous êtes sous un régime riche en graisses (régime cétogène)

Si vous n'êtes pas sûr que ce qui précède s'applique à vous, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre TOPAMAX.

Il est important de ne pas arrêter votre traitement sans consulter d'abord votre médecin.

Prévenez votre médecin avant de prendre tout médicament contenant du topiramate qui vous serait donné en remplacement de TOPAMAX.

Vous pouvez perdre du poids lors de l'utilisation de TOPAMAX. Votre poids doit donc être vérifié régulièrement lorsque vous prenez ce médicament. Si vous perdez trop de poids ou si un enfant utilisant ce médicament ne prend pas suffisamment de poids, vous devez consulter votre médecin.

Un petit nombre de personnes traitées par des médicaments anti-épileptiques tels que TOPAMAX ont eu des pensées autodestructives ou suicidaires. Si à un moment vous avez ces pensées, contactez immédiatement votre médecin.

### **Prise d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, vitamines et médicaments à base de plantes inclus, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. TOPAMAX et certains autres médicaments peuvent avoir des effets l'un sur l'autre. Parfois la dose de certains de vos autres médicaments ou de TOPAMAX devra être adaptée.

Il est particulièrement important de parler avec votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez un des produits suivants :

- Autres médicaments qui altèrent ou diminuent votre capacité à réfléchir, votre concentration ou votre coordination musculaire (par exemple, médicaments dépresseurs du système nerveux central tels que les médicaments myorelaxants et sédatifs).
- Pilules contraceptives. TOPAMAX peut rendre votre pilule contraceptive moins efficace.

Informez votre médecin si votre saignement au cours des règles est modifié alors que vous êtes sous pilule contraceptive et TOPAMAX.

Conservez une liste de tous les médicaments que vous prenez. Montrez cette liste à votre médecin et votre pharmacien avant de prendre tout nouveau médicament.

Les autres médicaments dont vous devez parler à votre médecin ou votre pharmacien incluent les autres médicaments anti-épileptiques, la rispéridone, le lithium, l'hydrochlorothiazide, la metformine, la pioglitazone, le glibenclamide, l'amitriptyline, le propranolol, le diltiazem, la venlafaxine, la flunarizine.

### **Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre TOPAMAX avec de la nourriture ou sans nourriture. Buvez beaucoup la journée pour prévenir la formation de calculs rénaux pendant le traitement par Topamax. Vous devez éviter de boire de l'alcool pendant le traitement par TOPAMAX.

### **Grossesse et allaitement**

Informez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous prévoyez une grossesse ou si vous allaitez. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre TOPAMAX. Comme pour tous les médicaments antiépileptiques, il existe un risque pour le fœtus lorsque TOPAMAX est pris pendant la grossesse. Assurez-vous d'avoir bien compris les risques et les bénéfices à utiliser TOPAMAX pour l'épilepsie pendant la grossesse.

Vous ne devez pas utiliser TOPAMAX dans la prévention de la migraine si vous êtes enceinte ou si vous êtes susceptible de l'être et que vous n'utilisez pas de contraception efficace.

Les mères qui allaitent pendant le traitement par TOPAMAX doivent informer le médecin dès que possible si le bébé présente des signes inhabituels.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des sensations de vertige, de la fatigue et des problèmes de vision peuvent survenir au cours du traitement par TOPAMAX. Vous ne devez pas conduire ou utiliser de machines avant d'en avoir parlé à votre médecin.

### **Informations importantes concernant certains composants de TOPAMAX**

[A compléter au niveau national]

### **3. COMMENT PRENDRE TOPAMAX**

Respectez toujours la posologie de TOPAMAX indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

- Prendre TOPAMAX exactement comme prescrit. Votre médecin vous demandera généralement de débuter le traitement à une dose faible de TOPAMAX et augmentera lentement votre dose jusqu'à la dose la mieux adaptée pour vous.
- Les comprimés de TOPAMAX doivent être avalés entiers. Évitez de mâcher les comprimés car ils laissent un goût amer.
- Les gélules de TOPAMAX peuvent être avalées entières ou peuvent être ouvertes et réparties sur une cuillère à thé de nourriture de n'importe quel type, par exemple, compote de pommes, crème anglaise, glace, porridge, dessert ou yaourt. Boire immédiatement après pour être sûr que tout le mélange médicament et nourriture est avalé.
  - tenir la capsule droite afin de pouvoir lire le mot « TOP »
  - enlever en tournant prudemment la partie transparente de la gélule. Vous trouverez peut-être plus facile de faire ceci au-dessus petite quantité de nourriture sur laquelle vous répartirez les granules.
  - Répartir la totalité du contenu de la gélule sur une cuillère de nourriture semi-solide, en vous assurant que la totalité de la dose prescrite est répartie sur la nourriture.
  - Assurez-vous d'avaler immédiatement la totalité de la cuillère de mélange médicament/nourriture. Évitez de mâcher. Boire immédiatement afin de s'assurer que tout le mélange est avalé.
- Ne jamais conserver une partie du mélange médicament/nourriture pour une utilisation ultérieure.
- TOPAMAX peut être pris avant, pendant, ou après un repas. Buvez de grandes quantités de liquides au cours de la journée afin d'éviter la formation de calculs rénaux pendant le traitement par TOPAMAX.

### **Si vous avez pris plus de TOPAMAX que vous n'auriez dû**

- Consultez immédiatement un médecin. Prendre la boîte de médicament avec vous.
- Vous pourriez vous sentir endormi ou fatigué, ou avoir des mouvements anormaux, des problèmes pour vous tenir debout ou pour marcher, avoir une sensation de vertige due à une pression artérielle basse, ou avoir des battements irréguliers du cœur ou des convulsions.

Un surdosage peut survenir si vous prenez d'autres médicaments en même temps que TOPAMAX.

#### **Si vous oubliez de prendre TOPAMAX**

- Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Toutefois, si c'est presque le moment de votre prochaine prise, ne prenez pas la dose oubliée et continuez votre traitement comme d'habitude. Si vous oubliez deux doses ou plus, contactez un médecin.
- Ne pas prendre de dose double (deux doses en même temps) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre TOPAMAX**

Vous ne devez pas arrêter ce médicament sans que votre médecin vous ait dit de le faire. Vos symptômes pourraient réapparaître. Si votre médecin décide d'arrêter ce médicament, votre dose sera progressivement diminuée sur plusieurs jours.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, TOPAMAX peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables possibles est définie selon la convention suivante :

très fréquent (survenant chez plus de 1 patient sur 10)

fréquent (survenant chez 1 à 10 patients sur 100)

peu fréquent (survenant chez 1 à 10 patients sur 1000)

rare (survenant chez 1 à 10 patients sur 10000)

très rare (survenant chez moins de 1 patient sur 10000)

fréquence inconnue (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

#### **Les effets indésirables très fréquents incluent :**

- perte de poids
- picotements des bras et des jambes
- somnolence ou envie de dormir
- vertiges
- diarrhée
- nausées
- nez bouché, nez qui coule et mal de gorge
- fatigue
- dépression

#### **Les effets indésirables fréquents incluent :**

- changement de l'humeur ou du comportement, incluant colère, nervosité et tristesse
- prise de poids
- diminution ou perte de l'appétit
- diminution du nombre de globules rouges sanguins
- troubles de la pensée et de la vigilance, incluant confusion, problèmes de concentration, de mémoire ou ralentissement de la pensée
- troubles de l'articulation de la parole
- maladresse ou difficultés à marcher
- tremblements involontaires des bras, mains ou jambes
- Diminution de la sensation du toucher ou des autres sensations
- mouvements involontaires des yeux
- modification du goût

- troubles visuels, vision trouble, vision double
- bourdonnements d'oreilles
- douleur des oreilles
- essoufflement
- saignements du nez
- vomissements
- constipation
- douleurs à l'estomac
- indigestion
- bouche sèche
- picotements ou engourdissement de la bouche
- calculs rénaux
- envie fréquente d'uriner
- douleur à la miction
- perte de cheveux
- rougeur de la peau et/ou démangeaisons
- articulations douloureuses
- spasmes musculaires, contractions musculaires ou faiblesse musculaire
- douleur dans la poitrine
- fièvre
- perte de force
- sensation de malaise
- réaction allergique

**Les effets indésirables peu fréquents incluent :**

- cristaux dans les urines
- numération sanguine anormale incluant une diminution du nombre de globules blancs ou du nombre de plaquettes ou une augmentation des polynucléaires éosinophiles
- battements cardiaques irréguliers ou ralentissement des battements cardiaques
- gonflement des ganglions du cou, des aisselles ou de l'aîne
- augmentation des crises convulsives
- troubles de la parole
- écoulement de salive
- nervosité ou agitation physique ou verbale
- perte de conscience
- évanouissement
- mouvements ralentis ou diminués
- perturbations du sommeil
- trouble ou modification de l'odorat
- troubles de l'écriture
- sensation de mouvements sous la peau
- troubles oculaires incluant sécheresse des yeux, sensibilité à la lumière, contraction involontaire de la paupière, vision diminuée ou déformée
- diminution ou perte de l'audition
- voix enrouée
- inflammation du pancréas
- flatulences
- brûlures d'estomac
- perte de la sensibilité dans la bouche
- saignement des gencives
- réplétion ou ballonnements
- douleur ou sensation de brûlure dans la bouche
- mauvaise haleine
- fuite urinaire et/ou perte des selles
- désir impérieux d'uriner
- douleur au niveau des reins et/ou de la vessie causée par des calculs rénaux

- diminution ou absence de transpiration
- décoloration de la peau
- gonflements localisés au niveau de la peau
- gonflement du visage
- gonflement des articulations
- raideur musculo-squelettique
- augmentation du niveau d'acidité dans le sang
- diminution des taux de potassium dans le sang
- augmentation de l'appétit
- augmentation de la soif et absorption de quantités anormalement importantes de liquides
- pression sanguine basse ou diminution de la pression sanguine au moment du passage en position debout
- bouffées de chaleurs
- syndrome grippal
- extrémités froides (par exemple les mains et le visage)
- troubles de l'apprentissage
- troubles sexuels (impuissance , perte de la libido)
- hallucinations
- diminution de la communication verbale

**Les effets indésirables rares incluent :**

- sensibilité excessive de la peau
- troubles de l'odorat
- glaucome c'est-à-dire blocage de la circulation du liquide oculaire entraînant une augmentation de la pression dans l'œil, une douleur et diminution de la vision
- acidose rénale tubulaire
- réaction cutanée sévère, incluant un syndrome de Steven Johnson, un état pouvant mettre la vie en danger dans lequel les couches supérieures de la peau se détachent des couches inférieures et un érythème multiforme, au cours duquel apparaissent des boutons rouges qui peuvent se boursoufler
- odeur
- gonflement des tissus autour de l'œil
- syndrome de Raynaud. : trouble affectant les vaisseaux sanguins au niveau des doigts, des orteils, des oreilles et pouvant entraîner un douleur et une sensation de froid
- calcification des tissus (calcinose)

**Les effets indésirables de fréquence inconnue**

- maculopathie : maladie de la macula, un petit point de la rétine où la vision est la plus fine. Vous devez contacter votre médecin si vous ressentez un changement ou une diminution de votre vision.
- gonflement de la conjonctive au niveau des yeux
- nécrolyse épidermique toxique qui correspond à un syndrome de Steven Johnson plus sévère (voir effets indésirables rares).

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

**5. COMMENT CONSERVER TOPAMAX**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser TOPAMAX après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

[A compléter au niveau national]

## 6. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

### Que contient TOPAMAX

La substance active est le topiramate.

Chaque comprimé pelliculé de TOPAMAX contient 25, 50, 100, 200 mg de topiramate.  
Chaque gélule de TOPAMAX contient 15, 25, 50 mg de topiramate.

Les autres composants de TOPAMAX sont listés ci-dessous.

[A compléter au niveau national]

### Qu'est-ce que TOPAMAX et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

**Ce médicament est autorisé dans les Etats Membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

<{Nom de l'Etat Membre}><{Nom du médicament}>  
<{Nom de l'Etat Membre}><{Nom du médicament}>

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.**

[A compléter au niveau national]