

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **Pr GD\*-topiramate**

Topiramate  
Comprimés dosés à 25, 100 et 200 mg

**Antiépileptique/antimigraineux préventif**

GenMed, division de Pfizer Canada inc.  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

\*GD est une marque de commerce de Pfizer Canada inc.  
GenMed, division de Pfizer Canada inc., licencié  
© Pfizer Canada inc., 2013

Numéro de contrôle : 162759

Date de rédaction :  
le 4 avril 2013

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	21
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	42
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	51
SURDOSAGE .....	55
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	56
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	59
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	59
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>61</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	61
ESSAIS CLINIQUES.....	62
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	70
TOXICOLOGIE .....	74
BIBLIOGRAPHIE .....	78
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>80</b>

PrGD-topiramate

Topiramate

Comprimés dosés à 25, 100 et 200 mg

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Liste complète des excipients</b>
Orale	Comprimés dosés à 25, 100 et 200 mg	Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, hypromellose 3cP, hypromellose 6cP, polyéthylèneglycol 400, dioxyde de titane, polysorbate 80, oxyde de fer jaune (seulement pour le comprimé à 100 mg) et oxyde de fer rouge (seulement pour le comprimé à 200 mg)

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

### **ÉPILEPSIE**

GD-topiramate (topiramate) est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients (adultes et enfants âgés de six ans ou plus) atteints d'une épilepsie diagnostiquée depuis peu.

GD-topiramate (topiramate) est également indiqué comme traitement adjuvant chez les patients (adultes et enfants âgés de deux ans ou plus) atteints d'épilepsie dont l'état n'est pas maîtrisé de façon satisfaisante avec le traitement classique.

### **PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE**

GD-topiramate (topiramate) est indiqué pour la prophylaxie de la migraine chez les adultes. On peut envisager un traitement prophylactique de la migraine dans les cas suivants : adultes souffrant d'au moins quatre crises migraineuses par mois ne répondant pas adéquatement au traitement interruptif aigu; crises à répétition entravant notablement les activités quotidiennes du patient; tendance aux crises migraineuses croissantes au cours du temps, avec risque de céphalées rebond sous traitement interruptif aigu; échec ou contre-indication des médicaments de traitement interruptif aigu ou effets secondaires gênants de ces médicaments. La poursuite du traitement devrait être examinée tous les six mois. Le topiramate ne devrait pas être utilisé dans le traitement aigu des crises migraineuses. L'innocuité et l'efficacité de GD-topiramate dans le traitement et la prévention des céphalées vasculaires de Horton ou des céphalées migraineuses hémiplogiques, basilaires, ophtalmoplégiques ou transformées, n'ont pas été établies.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

On ne dispose que de renseignements limités sur l'utilisation de ce produit chez les patients âgés de plus de 65 ans (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

### **Enfants (< 2 ans)**

GD-topiramate (topiramate) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de deux ans (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

## **CONTRE-INDICATIONS**

Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la préparation ou des composants du contenant. *Voir la section* **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** *pour connaître la liste complète des ingrédients.*

GD-topiramate est contre-indiqué pour le traitement prophylactique de la migraine chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes, Prophylaxie de la migraine; EFFETS INDÉSIRABLES, Données du registre des grossesses; PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE; et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

L'arrêt d'un traitement par des agents antiépileptiques, y compris par le topiramate, devrait être progressif afin de limiter le risque d'apparition de crises convulsives ou d'augmentation de la fréquence des crises. Lors d'essais cliniques chez des adultes atteints d'épilepsie, les posologies ont été réduites par paliers de 50 à 100 mg/jour à intervalles d'une semaine. Lors d'essais cliniques chez des enfants, le traitement par le topiramate a été arrêté progressivement sur une période allant de deux à huit semaines (*voir* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION – Généralités et ÉPILEPSIE**).

Chez les patients n'ayant pas d'antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie, l'arrêt du topiramate devrait se faire de façon progressive afin de limiter le risque d'apparition de crises convulsives ou d'augmentation de la fréquence des crises. Lors d'essais cliniques chez des adultes recevant du topiramate pour la prévention de la migraine, les posologies ont été réduites par paliers de 25 à 50 mg/jour à intervalles d'une semaine (*voir* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION – Généralités et PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE**).

Lorsqu'il faut arrêter rapidement le traitement par le topiramate pour des raisons médicales, une surveillance appropriée du patient est recommandée (*voir* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION – Généralités**).

### **Hyperammoniémie et encéphalopathie**

Le traitement par le topiramate a entraîné une hyperammoniémie (parfois liée à la dose) dans le cadre de programmes d'essais cliniques menés auprès d'adolescents (12-16 ans) recevant du topiramate en monothérapie pour la prophylaxie de la migraine (incidence plus élevée que la limite supérieure de la normale; placebo : 22 %; topiramate à 50 mg/jour : 26 %; topiramate à 100 mg/jour : 41 %). Des enfants de moins de deux ans qui ont reçu du topiramate comme adjuvant pour le traitement de crises d'épilepsie partielles ont aussi présenté de l'hyperammoniémie (placebo : 8 %; topiramate à 5 mg/kg/jour : 10 %; topiramate à 15 mg/kg/jour : 0 %; topiramate à 25 mg/kg/jour : 9 %). GD-topiramate n'est pas indiqué pour la prophylaxie de la migraine chez les patients de moins de 18 ans, et il n'est jamais indiqué chez les enfants de moins de deux ans (*voir INDICATIONS, Enfants*).

Chez certains patients, la concentration d'ammoniaque était nettement accrue (> 50 % au-dessus de la limite supérieure de la normale). Chez les adolescents, la fréquence d'hyperammoniémie marquée était de 6 % dans le groupe placebo, de 6 % dans le groupe traité par le topiramate à 50 mg/jour et de 12 % dans le groupe traité par le topiramate à 100 mg/jour. Des cas d'hyperammoniémie associés au traitement par le topiramate se sont manifestés avec ou sans encéphalopathie dans des essais comparatifs avec placebo et un essai de prolongation mené en mode ouvert. Des cas d'hyperammoniémie liés à la dose ont également été observés dans l'essai de prolongation chez des enfants d'au plus deux ans.

Des cas d'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie ont aussi été signalés dans des rapports de pharmacovigilance chez des patients adultes qui prenaient du topiramate seul ou en association avec de l'acide valproïque.

### **Hyperammoniémie/encéphalopathie lors du traitement concomitant par l'acide valproïque**

Selon des rapports de pharmacovigilance, l'administration concomitante de topiramate et d'acide valproïque a été associée à une hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie chez des patients ayant toléré l'un ou l'autre de ces médicaments pris isolément. Si l'hyperammoniémie peut être asymptomatique, l'encéphalopathie hyperammonémique cause souvent les symptômes suivants : altération soudaine du niveau de conscience et/ou des facultés cognitives s'accompagnant de léthargie ou de vomissements. Dans la plupart des cas, les signes et symptômes ont diminué lors de l'arrêt de l'un ou l'autre des médicaments. Cet événement indésirable n'est pas dû à une interaction pharmacocinétique.

Bien que le topiramate ne soit pas indiqué chez les patients de moins de deux ans, dans le cadre d'un essai mené auprès de cette population, l'acide valproïque a clairement entraîné une augmentation liée à la dose de la fréquence des cas d'hyperammoniémie survenus pendant le traitement (au-dessus de la limite supérieure de la normale; placebo : 0 %, topiramate à 5 mg/kg/jour : 12 %, topiramate à 15 mg/kg/jour : 7 %, topiramate à 25 mg/kg/jour : 17 %). Des cas d'hyperammoniémie marquée liée à la dose sont également survenus chez ces patients (placebo : 0 %; topiramate à 5 mg/kg/jour : 0 %,

topiramate à 15 mg/kg/jour : 7 %, topiramate à 25 mg/kg/jour : 8 %). Des cas d'hyperammoniémie liée à la dose ont aussi été observés dans un essai de prolongation de longue durée chez ces très jeunes patients.

### **Surveillance de l'hyperammoniémie**

Des patients ayant des erreurs innées du métabolisme ou une activité mitochondriale hépatique réduite peuvent présenter un risque accru d'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie. Il est possible que le traitement par le topiramate ou l'interaction entre le topiramate et l'acide valproïque causent une exacerbation de défauts existants ou mettre en évidence d'autres déficiences chez des personnes à risque, mais aucune étude n'a été menée sur le sujet.

Les symptômes cliniques de l'encéphalopathie hyperammonémique comprennent souvent des altérations soudaines du niveau de conscience et/ou des facultés cognitives s'accompagnant de léthargie ou de vomissements. Par conséquent, une encéphalopathie hyperammonémique devrait être envisagée en présence de cas inexplicables de vomissements, de léthargie, de confusion ou d'autres changements de l'état mental, et on devrait mesurer le taux d'ammoniaque sérique de ces patients (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

### **Hypothermie lors du traitement concomitant par l'acide valproïque**

Des cas d'hypothermie (baisse non intentionnelle de la température corporelle au-dessous de 35 °C [95 °F]), s'accompagnant ou non d'hyperammoniémie, ont été signalés chez des patients qui prenaient du topiramate et de l'acide valproïque en concomitance. Cet effet indésirable survenu chez ces patients peut se produire après l'instauration du traitement par le topiramate ou après l'augmentation de la dose quotidienne de topiramate (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Acide valproïque*). Il faut envisager de cesser le traitement par le topiramate ou l'acide valproïque chez les patients qui font de l'hypothermie, laquelle peut se manifester par diverses anomalies cliniques comme la léthargie, la confusion, le coma et des altérations importantes des systèmes majeurs tels que les appareils cardiovasculaire et respiratoire. La prise en charge et l'évaluation cliniques doivent inclure la mesure des taux d'ammoniaque dans le sang.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Voir la PARTIE II, sous TOXICOLOGIE – **Carcinogénèse** et **Mutagenèse** pour des informations sur les données obtenues chez les animaux.

### **Système endocrinien/métabolisme**

#### **Oligohidrose et hyperthermie**

L'oligohidrose (diminution de la transpiration), l'anhydrose et l'hyperthermie (élévation de la température corporelle au-dessus de la normale), nécessitant l'hospitalisation dans de rares cas, dont certains ont été mortels, ont été signalées chez des patients traités par le topiramate. Certains cas ont été signalés après une exposition à des températures ambiantes élevées. L'oligohidrose et l'hyperthermie peuvent entraîner des séquelles

potentiellement graves dont la prévention est possible grâce à l'identification rapide des symptômes et à un traitement approprié.

Les cas signalés portent surtout sur des enfants. On doit surveiller de près les patients traités par le topiramate, et notamment les enfants, en faisant attention, surtout par temps chaud, aux signes de diminution de la transpiration et d'augmentation de la température corporelle. Une hydratation appropriée est recommandée avant et pendant des activités telles que l'exercice physique ou l'exposition à la chaleur.

Des précautions sont nécessaires lorsque le topiramate est prescrit avec d'autres médicaments qui prédisposent les patients aux troubles liés à la chaleur. Parmi ces médicaments, on peut citer d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et des agents à activité anticholinergique (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit*).

### **Acidose métabolique**

Une acidose métabolique hyperchlorémique à trou non anionique (diminution du taux sérique de bicarbonate au-dessous de l'intervalle de référence normal en l'absence d'alcalose respiratoire) est associée au traitement par le topiramate. Cette diminution du taux sérique de bicarbonate est causée par l'effet inhibiteur du topiramate sur l'anhydrase carbonique rénale. De façon générale, la diminution du taux de bicarbonate survient peu après le début du traitement, bien qu'elle puisse se produire n'importe quand durant le traitement. La diminution est généralement légère à modérée (diminution moyenne de 4 mmol/L aux doses de 100 mg/jour ou plus chez les adultes et d'environ 6 mg/kg/jour chez les enfants). Les patients ont rarement affiché des taux inférieurs à 10 mmol/L. Les affections ou traitements qui prédisposent à l'acidose (maladie rénale, troubles respiratoires graves, status epilepticus, diarrhée, chirurgie, régime alimentaire cétogène ou certains médicaments) peuvent potentialiser les effets de réduction du bicarbonate liés au topiramate.

Chez les patients de plus de 16 ans, l'incidence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate en cours de traitement (< 20 mmol/L lors de deux visites consécutives ou de la dernière visite) dans des essais cliniques contrôlés pour traitement adjuvant de l'épilepsie s'est élevée à 32 % avec une dose de 400 mg/jour par rapport à 1 % dans le cas du placebo. On a observé une acidose métabolique à des doses aussi faibles que 50 mg/jour. Dans ces essais, l'incidence d'un taux sérique anormal de bicarbonate très faible (valeur absolue < 17 mmol/L et diminution > 5 mmol/L par rapport à la valeur avant traitement) a été de 3 % avec la dose de 400 mg/jour et de 0 % pour le placebo. Dans l'essai sur la monothérapie, la fréquence était de 1 % dans le groupe 50 mg/jour et de 7 % dans le groupe 400 mg/jour. Les taux sériques de bicarbonate n'ont pas été évalués de façon systématique à des doses supérieures à 400 mg/jour.

Dans des essais contrôlés par placebo pour le traitement adjuvant du syndrome de Lennox-Gastaut ou des crises partielles réfractaires chez les enfants de deux à seize ans, l'incidence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate en cours de

traitement s'est élevée à 67 % pour le topiramate (à une dose d'environ 6 mg/kg/jour) et à 10 % dans le cas du placebo. Dans ces essais, l'incidence d'un taux sérique anormal très faible de bicarbonate (valeur absolue < 17 mmol/L et diminution > 5 mmol/L par rapport à la valeur avant traitement) a été de 11 % pour le topiramate et de 0 % pour le placebo.

L'incidence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate au cours d'essais contrôlés par placebo chez les adultes pour la prophylaxie de la migraine s'est élevée à 44 % avec une dose de 200 mg/jour, à 39 % avec une dose de 100 mg/jour, à 23 % avec une dose de 50 mg/jour et à 7 % avec le placebo. Dans ces essais, l'incidence d'un taux sérique anormal très faible de bicarbonate (valeur absolue < 17 mmol/L et diminution > 5 mmol/L par rapport à la valeur avant traitement) a été de 11 % avec une dose de 200 mg/jour, de 9 % avec une dose de 100 mg/jour, de 2 % avec une dose de 50 mg/jour et < 1 % avec le placebo.

Bien que ce médicament ne soit jamais indiqué chez les patients de moins de deux ans (*voir INDICATIONS*), dans un essai comparatif mené auprès de cette population, le topiramate a entraîné une acidose métabolique nettement plus marquée chez ces patients que chez les enfants plus âgés et les adultes ayant pris part à d'autres études comparatives. La différence moyenne entre les groupes (topiramate à 25 mg/kg/jour vs placebo) a été de -5,9 mEq/L pour le bicarbonate. L'incidence de l'acidose métabolique (définie par un taux de bicarbonate sérique < 20 mEq/L) était de 0 % pour le placebo, de 30 % pour la dose de 5 mg/kg/jour, de 50 % pour la dose de 15 mg/kg/jour et de 45 % pour la dose de 25 mg/kg/jour. L'incidence des changements nettement anormaux (c.-à-d., valeur de < 17 mEq/L et diminution de > 5 mEq/L par rapport à une valeur initiale > 20 mEq/L) était de 0 % pour le placebo, de 4 % pour la dose de 5 mg/kg/jour, de 5 % pour la dose de 15 mg/kg/jour et de 5 % pour la dose de 25 mg/kg/jour.

On a signalé des cas d'acidose métabolique modérément sévère chez des enfants aussi jeunes que 5 mois, en particulier à des doses supérieures à 5 mg/kg/jour.

Chez des patients de six à quinze ans qui ont reçu une monothérapie dans le cadre d'un essai comparatif sur l'épilepsie, l'incidence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate en cours de traitement s'est élevée à 9 % avec la dose de 50 mg/jour par rapport à 25 % avec la dose de 400 mg/jour. Dans cet essai, l'incidence d'un taux sérique anormal très faible de bicarbonate (valeur absolue < 17 mEq/L et diminution > 5 mEq/L par rapport à la valeur avant traitement) a été de 1 % avec la dose de 50 mg/jour et de 6 % avec la dose de 400 mg/jour.

Chez des patients de 16 ans et plus qui ont reçu une monothérapie dans le cadre d'un essai comparatif sur l'épilepsie, l'incidence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate en cours de traitement s'est élevée à 14 % avec la dose de 50 mg/jour et à 25 % avec la dose de 400 mg/jour. Dans cet essai mené chez des adultes, l'incidence d'un taux sérique anormal très faible de bicarbonate (valeur absolue < 17 mEq/L et diminution > 5 mEq/L par rapport à la valeur avant traitement) a été de 1 % avec la dose de 50 mg/jour et de 6 % avec la dose de 400 mg/jour.

L'acidose métabolique aiguë ou chronique peut se manifester par de l'hyperventilation, des symptômes non spécifiques comme de la fatigue et de l'anorexie ou donner lieu à des séquelles graves comme l'arythmie ou la stupeur. Une acidose métabolique chronique non traitée peut accroître le risque de lithiase rénale ou de néphrocalcinose ou entraîner une ostéomalacie (appelée rachitisme chez les enfants) et/ou de l'ostéoporose s'accompagnant d'un risque accru de fractures. Une acidose métabolique chronique chez les enfants peut également ralentir le taux de croissance, ce qui peut aboutir à une taille définitive réduite. L'effet du topiramate sur la croissance et les séquelles osseuses n'a pas été étudié de façon systématique dans des essais comparatifs avec placebo de longue durée. Les résultats d'une étude menée en mode ouvert sur le traitement de longue durée de nourrissons et de bambins souffrant d'épilepsie partielle réfractaire pendant une période pouvant aller jusqu'à un an ont révélé une réduction des SCORES Z, par rapport aux valeurs de départ, pour ce qui est de la taille, du poids et de la circonférence de la tête comparativement aux données normatives appariées selon l'âge et le sexe; soulignons cependant que les patients atteints d'épilepsie sont susceptibles d'avoir un taux de croissance différent de celui des autres enfants. Une corrélation a été notée entre les réductions des SCORES Z pour la taille et le poids, et le degré d'acidose. Un traitement par le topiramate qui cause une acidose métabolique durant la grossesse peut entraîner des effets indésirables chez le fœtus ainsi qu'une acidose métabolique chez le nouveau-né en raison de la transmission possible du topiramate au fœtus.

On recommande de mesurer le taux sérique de bicarbonate au départ et à intervalles réguliers durant le traitement par le topiramate. Si une acidose métabolique apparaît et persiste, on devrait envisager de réduire la dose ou d'arrêter de façon graduelle le traitement par le topiramate. Si on décide de continuer à administrer le topiramate au patient malgré une acidose persistante, on devrait envisager un traitement alcalin.

### **Baisse du taux de potassium sérique lors de la coadministration d'hydrochlorothiazide**

Lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses, on a observé une baisse plus marquée du taux de potassium sérique par rapport aux valeurs initiales dans le cas d'un traitement associant l'hydrochlorothiazide au topiramate que dans le cas d'une monothérapie par l'un ou l'autre de ces médicaments. À la fin de chaque période de traitement, 27 % (3/11) des sujets sous topiramate seul et 25 % (3/12) des sujets sous hydrochlorothiazide seul avaient un taux de potassium sérique < 3,6 mEq/L, comparativement à 61 % (14/23) des sujets recevant les deux traitements en association. L'un des sujets hypokaliémiques recevant les traitements en concomitance avait aussi obtenu des résultats anormaux à l'ECG (variation non spécifique des ondes ST-T), qui pourraient être attribuables à la baisse des taux de potassium plasmatiques. Il faut faire preuve de prudence lors de la coadministration de topiramate et d'hydrochlorothiazide (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Supplémentation nutritionnelle**

Un supplément alimentaire ou une augmentation de l'apport alimentaire peuvent être considérés si le patient perd du poids pendant le traitement par ce médicament.

## **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

### **Insuffisance hépatique**

Chez les insuffisants hépatiques, le topiramate doit être administré avec prudence étant donné que, dans leur cas, la clairance du topiramate se trouve réduite par rapport aux sujets qui ont une fonction hépatique normale.

## **Système nerveux**

### **Effets sur le système nerveux central**

Les événements indésirables associés le plus souvent à l'utilisation du topiramate relevaient du système nerveux central (SNC) et ont été observés tant chez la population atteinte d'épilepsie que chez celle atteinte de migraines. Chez les adultes, les manifestations les plus significatives de ce type s'inscrivent dans trois catégories principales :

- i) ralentissement psychomoteur, difficulté à se concentrer, troubles de la parole ou du langage, en particulier difficulté à trouver ses mots,
- ii) somnolence ou fatigue et
- iii) troubles de l'humeur, y compris irritabilité et dépression.

Dans le cadre des essais contrôlés sur le traitement adjuvant de l'épilepsie par le topiramate, ces événements étaient habituellement légers à modérés et survenaient ordinairement au début du traitement. Bien que l'incidence du ralentissement psychomoteur ne semble pas être proportionnelle à la dose, la fréquence des troubles du langage et de la difficulté à se concentrer ou à maintenir son attention augmentait au fur et à mesure qu'on augmentait la posologie dans les six études à double insu, ce qui donne à penser que ces manifestations seraient proportionnelles à la dose (*voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit***).

Lors d'essais portant sur la prévention de la migraine, les événements liés au système nerveux central et les événements psychiatriques ont également été rapportés plus fréquemment chez des patients recevant le topiramate. Ces événements comprenaient : anorexie, étourdissements, difficultés de mémoire, somnolence, troubles du langage et difficulté à se concentrer et à maintenir son attention. La plupart de ces événements ont été d'intensité légère à modérée, et certains ont entraîné l'abandon du traitement (*voir **EFFETS INDÉSIRABLES — PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE***).

Parmi d'autres effets non spécifiques sur le SNC parfois observés avec le topiramate administré comme traitement adjuvant de l'épilepsie, on peut citer des étourdissements ou pertes d'équilibre, une confusion mentale et des troubles de la mémoire. Bien que la durée des essais portant sur le traitement de l'épilepsie en monothérapie ait été nettement plus longue que la durée des essais sur le traitement de l'épilepsie en adjuvant, ces événements indésirables ont été rapportés à une incidence plus faible lors des essais en monothérapie.

## **Paresthésie**

La paresthésie, un effet associé à l'utilisation d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, semble également être un effet fréquent du topiramate. La paresthésie était plus fréquemment signalée lors des essais de prophylaxie de la migraine et de traitement de l'épilepsie en monothérapie que lors des essais de traitement de l'épilepsie en adjuvant. L'incidence plus élevée lors des essais sur le traitement de l'épilepsie en monothérapie pourrait être liée aux concentrations plasmatiques plus fortes de topiramate obtenues dans les essais en monothérapie. Dans la majorité des cas, la paresthésie n'entraînait pas l'arrêt du traitement.

### **Fonction visuelle**

#### **Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé**

On a signalé chez des patients recevant du topiramate un syndrome consistant en une myopie aiguë associée à un glaucome secondaire à angle fermé. Les symptômes comprennent une diminution rapide de l'acuité visuelle et/ou une douleur oculaire. Les constatations ophtalmologiques peuvent inclure : myopie, diminution de la profondeur de la chambre antérieure, hyperémie oculaire (rougeur) et augmentation de la pression intraoculaire. Une mydriase peut ou non être présente. Un épanchement supraciliaire peut accompagner ce syndrome, causant un déplacement du cristallin et de l'iris vers l'avant, avec un glaucome secondaire à angle fermé. Ces symptômes se présentent généralement entre quelques jours et un mois après le commencement du traitement par le topiramate. Contrairement au glaucome primaire à angle fermé (qui est rare chez les patients de moins de 40 ans), le glaucome secondaire à angle fermé associé au traitement par le topiramate a été signalé chez des enfants et des adultes. Le traitement principal pour corriger ces symptômes consiste à interrompre le traitement par le topiramate aussi rapidement que possible, selon le jugement du médecin traitant. D'autres mesures, en plus de l'interruption du traitement par le topiramate, peuvent s'avérer utiles (*voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit***).

Dans tous les cas aigus de vision trouble et/ou de douleur ou de rougeur oculaire, on recommande de consulter immédiatement un ophtalmologiste ou d'aller à un service d'urgence.

Toute pression intraoculaire élevée, quelle qu'en soit la cause, peut en l'absence de traitement, avoir des conséquences graves, y compris la perte permanente de la vue.

Après la commercialisation du produit, on a signalé de très rares cas de maculopathie, y compris des déficits du champ visuel (*voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit***).

### **Troubles psychiatriques**

#### **Idées et comportements suicidaires**

Des idées et des comportements suicidaires ont déjà été signalés chez des patients traités par des anticonvulsivants pour diverses indications.

Il importe de surveiller tous les patients qui prennent des anticonvulsivants, pour quelque raison que ce soit, afin de déceler tout signe d'idées ou de comportements suicidaires et d'entreprendre un traitement approprié, s'il y a lieu. Il faut avertir les patients (et leurs aidants) de consulter un médecin s'ils commencent à avoir des idées ou des comportements suicidaires.

Une méta-analyse de la FDA regroupant un certain nombre d'essais comparatifs avec placebo menés avec répartition aléatoire où des anticonvulsivants étaient utilisés pour diverses indications a montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. On n'en connaît pas la raison.

Au total, 43 892 patients ont participé aux études comparatives avec placebo incluses dans cette méta-analyse. Environ 75 % des patients ont reçu des anticonvulsivants pour d'autres indications que l'épilepsie et dans la majorité de ces cas, le médicament était administré (anticonvulsivant ou placebo) en monothérapie. Les patients traités pour l'épilepsie, soit les 25 % restants environ, ont reçu pour la plupart l'anticonvulsivant ou un placebo avec d'autres médicaments contre l'épilepsie (les patients des deux groupes de traitement ont donc reçu un ou plusieurs anticonvulsivants). Par conséquent, la faible augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires signalée dans cette méta-analyse (0,43 % chez les patients recevant des anticonvulsivants contre 0,24 % chez les patients sous placebo) provient en grande partie de patients qui ont reçu le traitement en monothérapie (anticonvulsivant ou placebo) pour d'autres indications que l'épilepsie. Le protocole de cette méta-analyse ne permet pas d'évaluer le risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prenaient des anticonvulsivants, car cette population ne représentait qu'une minorité des patients inclus dans l'étude et que la prise d'autres anticonvulsivants par les patients des deux groupes est un facteur confusionnel qui complique la comparaison avec le placebo.

### **Toxicité fœtale**

Lorsqu'il est administré à la femme enceinte, GD-topiramate peut être dangereux pour le fœtus. Des données de registres de grossesses indiquent que les nourrissons qui ont été exposés au topiramate in utero courent un risque accru de fente labiale et/ou de fente palatine (fentes labiopalatines) et d'autres malformations congénitales (p. ex., hypospadias et anomalies touchant divers organes ou parties du corps comme les membres et le cœur). Cela a été signalé avec le topiramate en monothérapie et dans le cadre d'un schéma polythérapeutique (*voir **Populations particulières, EPILEPSIE, Femmes enceintes et Données du registre des grossesses***).

La proportion de femmes ayant donné naissance à un bébé de faible poids (< 2500 g) était plus élevée chez celles qui avaient pris du topiramate en monothérapie que chez les femmes d'un groupe de référence qui ne prenaient pas d'antiépileptiques, selon les données du registre. Une relation de cause à effet n'a pas été établie.

Il faut prendre en considération les bienfaits et les risques de GD-topiramate avant de l'administrer aux femmes en âge de procréer (*voir **Renseignements à donner aux***

**patients, Toxicité fœtale et Populations particulières, ÉPILEPSIE, Femmes en âge de procréer**). On ne doit utiliser GD-topiramate durant la grossesse que si les avantages possibles l'emportent sur le risque. Si ce médicament est utilisé durant une grossesse ou si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée du danger potentiel pour le fœtus (*voir **Populations particulières, ÉPILEPSIE***).

Lorsque des animaux en gestation appartenant à diverses espèces ont reçu du topiramate aux doses thérapeutiques, des malformations structurales, y compris des anomalies craniofaciales, et une réduction du poids fœtal ont été observées chez les petits.

### **Fonction rénale** **Calculs rénaux**

Un total de 32 patients (1,9 %) sur 1715 exposés au topiramate pendant son développement comme traitement adjuvant de l'épilepsie ont signalé la survenue de calculs rénaux, ce qui représente une incidence environ 10 fois plus élevée que ce que l'on pourrait prévoir dans une population similaire non traitée (rapport h/f : 27 hommes sur 1092; 5 femmes sur 623). Dans les études à double insu portant sur le traitement de l'épilepsie en monothérapie, un total de huit patients adultes sur 886 (0,9 %) ont signalé l'apparition de calculs rénaux. Dans la population générale, les facteurs de risque pour la formation de calculs rénaux incluent le sexe (masculin), l'âge (entre 20 et 50 ans), la formation antérieure de calculs, des antécédents familiaux de néphrolithiase et l'hypercalciurie. L'analyse par régression logistique des données des études cliniques n'a pas permis aux investigateurs d'établir de rapport entre la formation de calculs rénaux et la posologie moyenne de topiramate, la durée du traitement par le topiramate ou l'âge. Parmi les facteurs de risque évalués, seul le sexe masculin a présenté un lien avec la formation de calculs rénaux. Chez les enfants, on n'a observé aucune formation de calculs rénaux.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, comme l'acétazolamide, favorisent la formation de calculs rénaux en réduisant l'excrétion du citrate urinaire et en augmentant le pH urinaire. L'utilisation concomitante de topiramate, un faible inhibiteur de l'anhydrase carbonique, pourrait créer, en présence d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, un milieu physiologique qui augmente le risque de formation de calculs rénaux; elle doit donc être évitée (*voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament***).

Les patients, surtout ceux qui sont prédisposés à la néphrolithiase, peuvent présenter un risque plus élevé de former des calculs rénaux et de montrer des signes et symptômes associés tels que colique néphrétique, douleur rénale ou douleur au flanc. Un apport hydrique plus important permet d'augmenter le débit urinaire et de réduire ainsi la concentration de substances intervenant dans la formation de calculs. On recommande donc une hydratation suffisante pour réduire ce risque.

Aucun des facteurs de risque de néphrolithiase ne permet de prédire de façon certaine que le traitement par le topiramate occasionnera la formation de calculs rénaux.

### **Ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale**

La principale voie d'élimination du topiramate inchangé et de ses métabolites est le rein. L'élimination rénale dépend de la fonction rénale et est indépendante de l'âge. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $< 70 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) ou de maladie rénale au stade terminal et sous hémodialyse, on doit parfois attendre 10 à 15 jours avant d'observer des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre, par comparaison avec quatre à huit jours chez les patients à fonction rénale normale. Comme pour tous les patients, le schéma d'ajustement posologique doit être guidé par les résultats cliniques obtenus (c'est-à-dire la maîtrise des crises et la limitation des effets secondaires), en tenant compte du fait que le délai avant d'atteindre l'état d'équilibre plasmatique pour chaque dose peut être plus long chez les insuffisants rénaux (*voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION – Considérations posologiques*).

### **Renseignements à donner aux patients**

Le médecin qui prescrit GD-topiramate doit fournir les consignes suivantes au patient :

#### **1. Troubles oculaires**

Il faut inviter les patients sous GD-topiramate à consulter immédiatement un médecin s'ils présentent une vision brouillée, des troubles visuels ou une douleur périorbitaire.

#### **2. Oligohidrose et hyperthermie**

On doit surveiller de près les patients sous GD-topiramate, notamment les enfants, en faisant attention, surtout par temps chaud, aux signes de diminution de la transpiration et d'augmentation de la température corporelle. On doit conseiller aux patients de communiquer sans tarder avec un professionnel de la santé s'ils présentent ces symptômes.

#### **3. Acidose métabolique**

Il faut mettre en garde les patients au sujet du risque important d'acidose métabolique, laquelle peut être asymptomatique et avoir des effets néfastes sur les reins (p. ex., calculs rénaux, néphrocalcinose), les os (p. ex., ostéoporose, ostéomalacie et/ou rachitisme chez les enfants) et la croissance (p. ex., retard de croissance) chez les enfants et le fœtus.

Les patients doivent être informés que, dans bien des cas, l'acidose métabolique est asymptomatique, mais que certains patients peuvent présenter des symptômes comme une respiration rapide, un manque d'énergie persistant, une perte d'appétit, des problèmes cardiaques, de la confusion mentale ou une altération de la conscience. On doit conseiller aux patients de communiquer sans tarder avec un professionnel de la santé s'ils présentent ces symptômes.

#### **4. Comportement et idées suicidaires**

Il faut informer les patients, leurs aidants et leur famille du fait que les médicaments antiépileptiques, y compris GD-topiramate, peuvent accroître le risque de pensées et

de comportements suicidaires et leur conseiller d'être à l'affût de l'apparition ou de l'aggravation de signes et symptômes de dépression, des changements inhabituels de l'humeur ou du comportement ou de l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires ou d'idées autodestructrices. Les comportements inquiétants doivent être signalés immédiatement à un professionnel de la santé.

#### **5. Altération des capacités cognitives et motrices**

Il faut mettre les patients en garde contre le risque de somnolence, d'étourdissements, de confusion mentale, de difficulté à se concentrer et de troubles de la vision et leur conseiller de ne pas conduire de véhicule ou faire fonctionner de machines tant qu'ils n'auront pas pris GD-topiramate suffisamment longtemps pour pouvoir évaluer si le médicament nuit à leurs capacités mentales, motrices et/ou visuelles.

Même s'ils prennent GD-topiramate ou d'autres anticonvulsivants, certains patients épileptiques continueront d'avoir des crises d'épilepsie imprévisibles. Par conséquent, tous les patients prenant GD-topiramate pour le traitement de l'épilepsie doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils se livrent à des activités durant lesquelles une perte de conscience pourrait représenter un grave danger pour eux-mêmes ou les autres (y compris la natation, la conduite automobile, le fait de grimper en hauteur, etc.). Certains patients ayant une épilepsie réfractaire devront s'abstenir de pratiquer de telles activités. Le médecin doit discuter du degré de précautions à prendre avec ses patients épileptiques avant que ces derniers se livrent à des activités pouvant représenter un danger.

#### **6. Hyperammoniémie et encéphalopathie**

Il faut mettre en garde les patients au sujet de la possibilité d'apparition d'une hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie. Si l'hyperammoniémie peut être asymptomatique, l'encéphalopathie hyperammonémique cause souvent les symptômes suivants : altération soudaine du niveau de conscience et/ou des facultés cognitives s'accompagnant de léthargie ou de vomissements. Cette hyperammoniémie avec encéphalopathie peut résulter du traitement par GD-topiramate seulement ou du traitement concomitant par GD-topiramate et l'acide valproïque.

On doit conseiller aux patients de communiquer avec un professionnel de la santé s'ils présentent une léthargie, des vomissements ou une altération de l'état mental inexplicables.

#### **7. Calculs rénaux**

On doit aviser les patients, surtout ceux qui présentent des facteurs prédisposants, de maintenir un apport suffisant de liquides pour limiter le risque de formation de calculs rénaux.

#### **8. Toxicité fœtale**

Il faut informer les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer que la prise de GD-topiramate durant la grossesse peut causer des effets toxiques sur le fœtus et ainsi

accroître le risque de fente labiale et/ou de fente palatine (fentes labiopalatines), qui peuvent se former au début de la grossesse, avant même le moment où la plupart des femmes apprennent qu'elles sont enceintes. L'acidose métabolique chronique qui peut être associée à la prise de GD-topiramate durant la grossesse peut aussi représenter un risque pour le fœtus. S'il y a lieu, on doit conseiller d'autres options thérapeutiques aux femmes enceintes et aux femmes en âge de procréer.

Lorsqu'on envisage de prescrire GD-topiramate, il faut avertir les femmes en âge de procréer qui n'ont pas de projets de grossesse d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant qu'elles prennent le médicament et de prendre en considération le fait que le topiramate peut diminuer l'efficacité des contraceptifs contenant des œstrogènes (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres interactions médicament-médicament, Contraceptifs oraux*).

Il faut encourager les patientes à s'inscrire au North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry si elles deviennent enceintes. Ce registre de grossesses collecte des renseignements sur l'innocuité des antiépileptiques pendant la grossesse. Pour s'inscrire, les patientes peuvent composer le numéro de téléphone sans frais 1-888-233-2334. Elles peuvent également trouver des renseignements sur ce registre sur le site Web suivant : <http://www.massgeneral.org/aed/>.

## **PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE**

Traitement prophylactique de la migraine : Pour la prévention des crises migraineuses, les bienfaits du topiramate ne l'emportent pas sur le risque de malformation fœtale associé à cette substance. Le topiramate est donc contre-indiqué chez les femmes enceintes et celles qui sont en âge de procréer, mais qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (*voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, ÉPILEPSIE, Femmes enceintes et PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques*).

### **Populations particulières**

#### **ÉPILEPSIE**

##### **Femmes enceintes :**

**Lorsqu'il est administré à une femme enceinte, GD-topiramate peut nuire au fœtus. Les données des registres de grossesses indiquent que les nourrissons qui ont été exposés au topiramate in utero courent un risque accru de fente labiale et/ou de fente palatine (fentes labiopalatines). Lorsque des animaux en gestation appartenant à diverses espèces ont reçu du topiramate aux doses thérapeutiques, des malformations structurales, y compris des anomalies craniofaciales, et une réduction du poids fœtal ont été observées chez les petits. GD-topiramate ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient les risques. Si une patiente est enceinte ou le devient au cours du traitement par ce médicament, elle doit être informée des risques auxquels son fœtus est exposé (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité fœtale*).**

Le traitement par GD-topiramate peut causer une acidose métabolique. L'effet de l'acidose métabolique induite par le topiramate pendant la grossesse n'a pas été étudié; cependant, on sait que l'acidose métabolique (causée par autre chose) survenant pendant une grossesse peut provoquer une diminution de la croissance du fœtus, une diminution de l'oxygénation du fœtus ou la mort du fœtus ainsi qu'affecter la capacité du fœtus à tolérer le travail. Les patientes enceintes doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter une éventuelle acidose métabolique et être traitées de la même façon que si elles n'étaient pas enceintes. Les nouveau-nés de mères traitées par GD-topiramate doivent aussi faire l'objet d'une surveillance visant à détecter une éventuelle acidose métabolique étant donné que le topiramate est transféré au fœtus et qu'une acidose métabolique transitoire peut survenir après la naissance (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Acidose métabolique*).

### **Femmes en âge de procréer**

Les données des registres de grossesses indiquent que les nourrissons qui ont été exposés au topiramate in utero courent un risque accru de fente labiale et/ou de fente palatine (fentes labiopalatines) (*voir Données du registre des grossesses ci-dessous*). Il faut prendre en considération les bienfaits et les risques du topiramate lorsqu'on prescrit ce médicament à des femmes en âge de procréer. Il faut informer toutes les femmes en âge de procréer que l'exposition au topiramate durant la grossesse peut être dangereuse pour le fœtus, car elle accroît le risque de fente labiopalatine, qui peut se former durant le premier trimestre de la grossesse, avant même le moment où la plupart des femmes apprennent qu'elles sont enceintes. Les femmes à qui on a décidé de prescrire du topiramate et qui ne souhaitent pas devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres interactions médicament-médicament, Contraceptifs oraux*). Il faut informer les femmes qui prévoient de devenir enceintes des risques et des bienfaits du topiramate en cours de grossesse et envisager chez elles des options thérapeutiques de rechange (*voir Renseignements à donner aux patients, Toxicité fœtale*).

Afin de recueillir des renseignements sur les effets de l'exposition au topiramate *in utero*, il est conseillé aux médecins de recommander à leurs patientes enceintes prenant du topiramate de s'inscrire au North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry. Cela peut se faire en composant le numéro de téléphone sans frais 1-888-233-2334 et doit être fait par les patientes elles-mêmes. Elles peuvent aussi trouver des renseignements concernant ce registre sur le site Web suivant : <http://www.massgeneral.org/aed/>.

### **Travail et accouchement**

L'effet de GD-topiramate sur le travail et l'accouchement n'a pas été établi chez l'humain. Cela dit, l'apparition d'une acidose métabolique induite par le topiramate chez la mère et/ou le fœtus peut affecter la capacité du fœtus à tolérer le travail (*voir Populations particulières, ÉPILEPSIE*).

### **Données du registre des grossesses**

Les données du registre des grossesses NAAED indiquent qu'il y a une augmentation du risque de fentes labiopalatines chez les nourrissons qui ont été exposés au topiramate en monothérapie durant le premier trimestre de la grossesse. Chez ces bébés, la prévalence des fentes labiopalatines était de 1,2 % comparativement à une prévalence de 0,39 % à 0,46 % chez les nourrissons exposés à un autre antiépileptique et de 0,12 % chez les nourrissons nés de mères non atteintes d'épilepsie et non traitées au moyen d'autres antiépileptiques. À titre de comparaison, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont passé en revue les données disponibles sur les fentes labiopalatines aux États-Unis et ont noté une fréquence similaire de fentes labiopalatine dans la population générale, soit 0,17 %. Dans le registre des grossesses NAAED, le risque relatif de fente labiopalatine chez les fœtus des femmes exposées au topiramate durant la grossesse par rapport à celui observé dans la population générale, chez les femmes non traitées, était de 9,6 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 3,6-25,7). Dans le UK Epilepsy and Pregnancy Register, une augmentation semblable de la prévalence des fentes labiopalatines, soit 3,2 %, a été notée chez les nourrissons exposés au topiramate en monothérapie. La fréquence des fentes labiopalatines dans cette population était 16 fois plus élevée que la fréquence observée dans la population générale au Royaume-Uni, qui est d'environ 0,2 %.

### **PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE**

Traitement prophylactique de la migraine : Comme la survenue de convulsions durant la grossesse entraîne un risque marqué pour la mère et l'enfant, les bienfaits du topiramate pour prévenir les crises convulsives l'emportent sur le risque de malformation fœtale qu'occasionne cette substance. Par contre, pour la prévention des crises migraineuses, les bienfaits du topiramate ne l'emportent pas sur le risque de malformation fœtale associé à cette substance. Le topiramate est donc contre-indiqué pour la prophylaxie de la migraine chez les femmes enceintes et celles qui sont en âge de procréer, mais qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (*voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques***).

**Femmes qui allaitent** : Des données limitées recueillies auprès de cinq nourrissons allaités au sein et exposés au topiramate ont révélé que le taux plasmatique de topiramate chez ces derniers équivalait à 10-20 % du taux plasmatique de topiramate chez la mère. On ignore les effets de cette exposition au topiramate chez les nourrissons. Il faut user de prudence lorsqu'on administre ce médicament à des femmes qui allaitent.

**Enfants (< 2 ans)** : L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les patients de moins de deux ans n'ont pas été établies pour le traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielles, des crises tonico-cloniques généralisées primaires et des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Dans le cadre d'un essai comparatif avec placebo mené à double insu avec répartition aléatoire, on a évalué l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de la préparation liquide de topiramate pour voie orale et des capsules à saupoudrer de topiramate utilisées comme adjuvants à un autre antiépileptique chez des nourrissons de un à 24 mois présentant des crises partielles réfractaires. Après vingt jours de traitement

administré à double insu, le topiramate (doses fixes de 5, 15 et 25 mg/kg/jour) ne s'est pas révélé plus efficace que le placebo pour maîtriser les crises d'épilepsie.

Les résultats de l'essai comparatif décrit ci-dessus et d'une étude de prolongation de longue durée menée en mode ouvert chez des patients de moins de deux ans ont révélé que certaines réactions indésirables et certains effets toxiques observés chez les patients de moins de deux ans n'avaient jamais été notés chez les enfants plus vieux et les adultes pour diverses indications. Ces effets comprenaient le retard de croissance, certaines anomalies des résultats aux épreuves de laboratoire et des effets indésirables ou effets toxiques qui se sont produits plus fréquemment ou qui ont été plus graves que chez les patients plus vieux.

### Infection

Ces très jeunes enfants (< 2 ans) étaient exposés à un risque accru d'infections (toute dose de topiramate : 12 % vs placebo : 0 %) et de troubles respiratoires (toute dose de topiramate : 40 % vs placebo : 16 %). Les effets indésirables suivants ont été observés chez au moins 3 % des patients et à une fréquence supérieure d'au moins 3 à 7 % à celle notée chez les patients sous placebo : infection virale, bronchite, pharyngite, rhinite, otite moyenne, infection des voies respiratoires supérieures, toux et bronchospasme. Un tableau similaire d'effets indésirables a été observé chez les enfants plus vieux.

### Créatinine et azote uréique du sang

La prise de topiramate a été associée à une fréquence accrue des élévations de la créatininémie (toute dose de topiramate : 5 % vs placebo : 0 %), des élévations du taux d'azote uréique du sang (toute dose de topiramate : 3 % vs placebo : 0 %), des élévations du taux de protéines (toute dose de topiramate : 34 % vs placebo : 6 %) et des diminutions du taux de potassium (toute dose de topiramate : 7 % vs placebo : 0 %). Cette fréquence accrue de valeurs anormales n'était pas liée à la dose. La portée clinique de ces résultats est incertaine.

### Autres manifestations

Le traitement par le topiramate a également entraîné une augmentation liée à la dose du pourcentage de patients qui sont passés de valeurs initiales normales à des valeurs élevées/accrues (au-dessus de la limite supérieure de la normale) du nombre total d'éosinophiles à la fin du traitement (placebo : 6 %; 5 mg/kg/jour : 10 %; 15 mg/kg/jour : 9 %; 25 mg/kg/jour : 14 %; toute dose de topiramate : 11 %).

Une augmentation moyenne du taux de phosphatases alcalines, laquelle était liée à la dose, a été observée. La portée clinique de ce résultat est incertaine.

Le topiramate a entraîné une augmentation de l'hyperammoniémie liée à la dose en cours de traitement (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperammoniémie et encéphalopathie**).

Le traitement par le topiramate pendant une durée qui pouvait atteindre un an a été associé à une réduction des SCORES Z pour ce qui est de la taille, du poids et de la circonférence de la tête (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Système endocrinien/métabolisme, Acidose métabolique et EFFETS INDÉSIRABLES***).

#### Essai en mode ouvert sur l'épilepsie

Dans le cadre d'un essai mené en mode ouvert sur un traitement adjuvant de l'épilepsie, une altération croissante des mécanismes d'adaptation a été documentée au moyen d'évaluations de l'évolution du comportement au fil du temps chez des enfants de moins de deux ans. Cet effet semblait être lié à la dose. Cela dit, en l'absence de groupe témoin approprié, on n'a pu déterminer si cette détérioration fonctionnelle était attribuable au traitement ou à la maladie sous-jacente. Par exemple, les patients qui ont reçu les doses les plus élevées avaient peut-être une maladie plus grave.

Dans cet essai ouvert non comparatif, le taux de mortalité était de 37 morts/1000 années-patients. Il est impossible de savoir si ce taux est lié au traitement par le topiramate étant donné qu'on ne connaît pas le taux de mortalité général chez cette population de jeunes enfants de moins de deux ans présentant des crises partielles très réfractaires.

L'innocuité et l'efficacité du topiramate en monothérapie dans le traitement des crises d'épilepsie partielles ou d'autres types de crises d'épilepsie chez les patients de moins de deux ans n'ont pas été établies.

#### Prophylaxie de la migraine

Bien que le topiramate ne soit pas indiqué pour la prophylaxie de la migraine chez les patients de moins de 18 ans (*voir INDICATIONS*), il a été évalué pour cette indication dans le cadre d'un essai comparatif avec placebo à double insu chez des patients de 12 à 16 ans. Dans cet essai, le topiramate a entraîné une augmentation de la créatininémie sérique liée à la dose, qui est passée d'une valeur initiale normale à une valeur plus élevée après quatre mois. L'incidence de cette augmentation anormale a été de 4 % dans le groupe placebo, de 4 % dans le groupe topiramate à 50 mg et de 18 % dans le groupe topiramate à 100 mg.

Perte de poids chez les enfants (> 2 ans) : L'administration du topiramate est associée à des pertes de poids qui se manifestent chez certains enfants, en général vers le début du traitement. Parmi les 12 enfants traités dans le cadre d'essais cliniques pendant au moins un an et ayant subi des pertes pondérales, 96 % ont commencé à reprendre du poids au cours de la période d'essai. Chez les sujets âgés de deux à quatre ans, l'écart moyen de poids à 12 mois par rapport au début de l'essai (n = 25) a été de +0,7 kg (min.-max. : -1,1 à 3,2); à 24 mois (n = 14), l'écart moyen a été de +2,2 kg (min.-max. : -1,1 à 6,1). Chez les enfants âgés de cinq à dix ans, l'écart moyen de poids à 12 mois par rapport au début de l'essai (n = 88) a été de +0,7 kg (min.-max. : -6,7 à 11,8); à 24 mois (n = 67), l'écart moyen a été de +3,3 kg (min.-max. : -8,6 à 20,0). Des pertes de poids, le plus souvent associées à l'anorexie ou à des changements d'appétit, ont été signalées comme

événements indésirables chez 9 % des enfants traités par le topiramate. Les effets à long terme d'une diminution du gain pondéral chez les enfants ne sont pas connus.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Il y a peu d'informations concernant l'emploi du topiramate chez les patients âgés de 65 ans ou plus, mais on doit envisager la possibilité d'anomalies de la fonction rénale (*voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques*).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Dans le cadre d'essais cliniques, il a été observé que le taux sérique de bicarbonate diminuait de 4 mmol/L en moyenne et que le taux sérique de chlorure augmentait de 4 mmol/L en moyenne chez des sujets recevant du topiramate (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien/métabolisme*).

### **Hypokaliémie observée lors d'un traitement en association avec l'hydrochlorothiazide :**

Lors d'une étude d'interactions médicamenteuses comprenant l'hydrochlorothiazide, un diurétique, la proportion de patients présentant un taux de potassium sérique inférieur à 3,6 mEq/L était plus élevée à la fin du traitement d'association qu'à la fin du traitement par l'un ou l'autre des médicaments en monothérapie : 27 % (3/11) des sujets sous topiramate seul et 25 % (3/12) des sujets sous hydrochlorothiazide seul, comparativement à 61 % (14/22) des sujets recevant les deux traitements en association (*voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien/métabolisme, Baisse du taux de potassium sérique lors de la coadministration d'hydrochlorothiazide et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Hydrochlorothiazide (HCTZ)*).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

La plupart des événements indésirables les plus fréquents survenus au cours d'essais cliniques ont été de sévérité légère à modérée et ont été liés à la dose. Les événements indésirables liés à la dose ont généralement commencé à se manifester pendant la phase d'ajustement et ont continué jusqu'à la phase d'entretien, mais dans de rares cas, ils ont commencé au cours de la phase d'entretien. Des ajustements posologiques rapides et des doses initiales plus fortes étaient associés à une incidence plus élevée d'événements indésirables entraînant l'abandon du traitement.

## **ÉPILEPSIE**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament administré en monothérapie**

#### **Adultes**

Quand le topiramate a été administré à raison de 100 à 400 mg/jour lors d'essais contrôlés, les événements indésirables observés le plus fréquemment chez les patients adultes atteints d'une épilepsie de diagnostic récent ont été : paresthésie, fatigue, maux de tête, somnolence, étourdissements, infections des voies respiratoires supérieures, anorexie, perte de poids, dépression et nausées (*voir le tableau 1.1*).

Environ 19 % des 886 adultes qui ont pris du topiramate en monothérapie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés portant sur des patients atteints d'une épilepsie de diagnostic récent ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables. Parmi les événements indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement, on compte : paresthésie (2,6 %), somnolence (2,5 %), fatigue (2,3 %), nausées (2,0 %) et ralentissement psychomoteur (1,6 %).

### **Enfants**

Quand le topiramate a été administré à raison de 100 à 400 mg/jour lors d'essais contrôlés, les événements indésirables observés le plus fréquemment chez les enfants atteints d'une épilepsie de diagnostic récent ont été : infection des voies respiratoires supérieures, céphalées, anorexie, difficulté à se concentrer et trouble de l'attention, perte de poids, somnolence, paresthésie, fièvre et fatigue (*voir le tableau 1.2*).

Environ 10 % des 245 enfants qui ont pris du topiramate en monothérapie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés portant sur des patients atteints d'une épilepsie de diagnostic récent ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables. Parmi les événements indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement, on compte la difficulté à se concentrer et les troubles de l'attention (2,0 %). Aucun enfant n'a interrompu le traitement en raison d'un ralentissement psychomoteur.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

**Tableau 1.1 : Incidence d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études sur la monothérapie chez les adultes<sup>a</sup> (événements survenus chez au moins 2 % des patients traités dans tous les groupes recevant du topiramate)**

Système organique/ Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	De 50 à 100 (n = 444)	De 200 à 400 (n = 329)	500 (n = 113)
<b>Organisme entier – troubles d'ordre général</b>			
Fatigue	18	18	19
Blessure	9	8	4
Asthénie	4	5	4
Douleurs lombaires	3	2	5
Douleur	3	2	5
Douleurs thoraciques	2	2	3
Fièvre	1	2	3
Syncope	2	1	1

**Tableau 1.1 : Incidence d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études sur la monothérapie chez les adultes<sup>a</sup> (événements survenus chez au moins 2 % des patients traités dans tous les groupes recevant du topiramate)**

Système organique/ Événement indésirable	<u>Posologie du topiramate (mg/jour)</u>		
	De 50 à 100 (n = 444)	De 200 à 400 (n = 329)	500 (n = 113)
Douleurs dans les jambes	2	2	1
Œdème périphérique	1	< 1	2
<b>Troubles des systèmes nerveux central et périphérique</b>			
Paresthésie	23	39	38
Céphalées	23	16	19
Étourdissements	16	13	13
Hypoesthésie	5	5	12
Troubles du langage	4	5	6
Ataxie	3	5	4
Trouble de la parole/problèmes d'élocution associés	2	3	3
Vertige	2	3	4
Tremblements	3	2	3
Hypertonie	1	2	2
Contractions musculaires involontaires	1	2	4
Troubles sensoriels	1	1	4
Migraine	2	1	1
Anomalies de la coordination	1	1	3
Aggravation de crises convulsives	1	0	2
Convulsions grand mal	< 1	1	2
Démarche anormale	< 1	< 1	3
Dyskinésie	0	0	2
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Nausée	11	12	12
Diarrhée	6	8	12
Douleurs abdominales	6	8	7
Dyspepsie	5	5	4
Vomissements	4	3	2
Constipation	2	3	1
Sécheresse de la bouche	1	2	6
Gastro-entérite	2	1	2
Gastrite	1	2	2
Douleurs dentaires	1	1	2
Trouble gastro-intestinal non précisé	< 1	< 1	2
Hémorroïdes	< 1	< 1	2
Stomatite ulcérate	< 1	0	2
<b>Troubles auditifs et vestibulaires</b>			
Acouphènes	1	2	2
<b>Troubles du rythme et de la fréquence cardiaques</b>			

**Tableau 1.1 : Incidence d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études sur la monothérapie chez les adultes<sup>a</sup> (événements survenus chez au moins 2 % des patients traités dans tous les groupes recevant du topiramate)**

Système organique/ Événement indésirable	<b>Posologie du topiramate (mg/jour)</b>		
	<b>De 50 à 100 (n = 444)</b>	<b>De 200 à 400 (n = 329)</b>	<b>500 (n = 113)</b>
Palpitations	1	1	4
Tachycardie	1	0	2
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Perte de poids	9	14	18
<b>Troubles du système musculosquelettique</b>			
Arthralgie	3	4	4
Myalgie	2	1	2
Faiblesse musculaire	1	1	2
<b>Troubles des plaquettes, du saignement et de la coagulation</b>			
Épistaxis	1	2	1
Hématome	0	0	2
<b>Troubles psychiatriques</b>			
Somnolence	11	15	19
Anorexie	8	14	11
Insomnie	9	8	9
Trouble de la mémoire non précisé	6	10	9
Dépression	7	10	4
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	6	9	8
Nervosité	6	7	8
Troubles de l'humeur	5	6	4
Anxiété	4	6	5
Confusion	4	5	7
Ralentissement psychomoteur	2	5	8
Trouble cognitif non précisé	2	3	3
Agitation	2	2	3
Labilité émotionnelle	1	3	2
Réaction d'agressivité	2	1	2
Diminution de la libido	1	2	1
Aggravation de la dépression	< 1	2	3
Impuissance	1	1	2
<b>Troubles du système reproducteur féminin</b>			
Troubles menstruels	3	1	8
Dysménorrhée	2	2	0
Saignements intermenstruels	2	1	0
Ménorragie	1	1	2
Grossesse non prévue	1	1	2
Mastite	0	0	2
<b>Troubles du système reproducteur masculin</b>			

**Tableau 1.1 : Incidence d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études sur la monothérapie chez les adultes<sup>a</sup> (événements survenus chez au moins 2 % des patients traités dans tous les groupes recevant du topiramate)**

Système organique/ Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	De 50 à 100 (n = 444)	De 200 à 400 (n = 329)	500 (n = 113)
Éjaculation précoce	0	0	2
<b>Troubles du mécanisme de résistance</b>			
Infection virale	5	9	6
Otite moyenne	2	1	2
<b>Troubles du système respiratoire</b>			
Infection des voies respiratoires supérieures	15	13	10
Pharyngite	5	5	2
Sinusite	3	4	6
Rhinite	3	3	5
Bronchite	2	2	1
Toux	2	2	2
Dyspnée	1	2	1
Pneumonie	1	< 1	3
<b>Troubles de la peau et des annexes</b>			
Éruption	3	4	3
Alopécie	3	3	1
Acné	1	3	2
Prurit	1	3	1
Augmentation de la transpiration	1	< 1	2
Éruption maculopapulaire	1	0	2
<b>Autres troubles sensoriels</b>			
Altération du goût	3	5	6
<b>Troubles des voies urinaires</b>			
Infection urinaire	2	2	5
Fréquence mictionnelle	1	2	4
Dysurie	< 1	2	1
Cystite	< 1	2	1
Calculs rénaux	< 1	2	2
<b>Troubles de la vision</b>			
Anomalies de la vue	3	4	4
Diplopie	1	1	2

<sup>a</sup> Les chiffres représentent le pourcentage de patients ayant signalé un événement indésirable donné. Certains patients peuvent avoir signalé plus d'un événement indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'événements indésirables.

**Tableau 1.2 : Incidence d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études sur la monothérapie chez les enfants âgés de 6 à 16 ans<sup>a</sup> (événements survenus chez au moins 2 % des patients traités dans tous les groupes recevant du topiramate)**

Système organique/ Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	De 50 à 100 (n = 125)	De 200 à 400 (n = 106)	500 <sup>b</sup> (n = 14)
<b>Organisme entier – troubles d'ordre général</b>			
Fatigue	7	10	14
Fièvre	2	11	7
Blessure	4	2	14
Asthénie	0	3	7
Douleurs lombaires	2	2	0
Réaction allergique	1	1	7
Allergie	0	1	7
Symptômes pseudogrippaux	0	0	7
<b>Troubles des systèmes nerveux central et périphérique</b>			
Céphalées	27	17	29
Étourdissements	9	8	0
Paresthésie	4	11	7
Troubles du langage	0	3	7
Convulsions grand mal	2	0	7
Hypertonie	0	0	7
Hyperkinésie	2	0	21
Migraine	2	1	0
Contractions musculaires involontaires	1	2	0
Tremblements	2	0	0
Vertige	0	3	0
Crampes dans les jambes	2	0	0
Démarche anormale	2	0	0
<b>Troubles du collagène</b>			
Réponse auto-anticorps	0	0	7
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Diarrhée	9	7	7
Vomissements	8	6	14
Douleurs abdominales	6	4	14
Nausées	4	5	14
Gastro-entérite	6	0	7
Constipation	1	0	7
Trouble gastro-intestinal non précisé	0	0	7
Dyspepsie	2	1	0
Douleurs dentaires	1	1	7
<b>Troubles auditifs et vestibulaires</b>			
Otalgie	2	0	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			

**Tableau 1.2 : Incidence d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études sur la monothérapie chez les enfants âgés de 6 à 16 ans<sup>a</sup> (événements survenus chez au moins 2 % des patients traités dans tous les groupes recevant du topiramate)**

Système organique/ Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	De 50 à 100 (n = 125)	De 200 à 400 (n = 106)	500 <sup>b</sup> (n = 14)
Perte de poids	5	14	0
Acidose	0	0	7
<b>Troubles du système musculosquelettique</b>			
Arthralgie	1	2	7
<b>Troubles des plaquettes, du saignement et de la coagulation</b>			
Épistaxis	2	4	14
<b>Troubles psychiatriques</b>			
Anorexie	13	13	14
Somnolence	14	9	0
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	6	13	7
Insomnie	5	4	14
Nervosité	5	6	0
Trouble de l'humeur	2	8	0
Trouble de la mémoire non précisé	4	2	14
Trouble cognitif non précisé	1	6	0
Ralentissement psychomoteur	3	3	0
Réaction d'agressivité	2	3	7
Dépression	0	5	0
Trouble du sommeil	2	2	0
Trouble de la personnalité (comportement)	2	2	0
Anxiété	2	1	0
Confusion	0	3	0
Labilité émotionnelle	2	1	0
<b>Troubles des globules rouges</b>			
Anémie	1	2	0
<b>Troubles du système reproducteur féminin</b>			
Vaginite	0	0	13
Dysménorrhée	2	2	0
Saignement intermenstruel	0	2	0
<b>Troubles du système reproducteur masculin</b>			
Trouble testiculaire	2	0	0
<b>Troubles du mécanisme de résistance</b>			
Infection virale	4	7	7
Infection	2	6	0
Otite moyenne	2	1	7
<b>Troubles du système respiratoire</b>			
Infection des voies respiratoires supérieures	26	25	21
Pharyngite	9	5	21

**Tableau 1.2 : Incidence d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études sur la monothérapie chez les enfants âgés de 6 à 16 ans<sup>a</sup> (événements survenus chez au moins 2 % des patients traités dans tous les groupes recevant du topiramate)**

Système organique/ Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	De 50 à 100 (n = 125)	De 200 à 400 (n = 106)	500 <sup>b</sup> (n = 14)
Rhinite	5	6	21
Sinusite	3	6	14
Bronchite	2	4	0
Asthme	2	1	0
Toux	2	1	0
<b>Troubles de la peau et des annexes</b>			
Éruption	3	4	21
Dermatite	1	0	7
Alopécie	1	3	0
Acné	2	0	0
Troubles des ongles	2	0	0
Prurit	0	2	0
Éruption érythémateuse	2	0	0
<b>Troubles du système urinaire</b>			
Incontinence urinaire	2	2	7
Calculs rénaux	0	0	7
Fréquence mictionnelle	0	2	0
Infection urinaire	2	0	0
<b>Troubles vasculaires</b>			
Bouffées congestives	1	4	7
<b>Troubles de la vision</b>			
Conjonctivite	2	2	0

<sup>a</sup> Les chiffres représentent le pourcentage de patients ayant signalé un événement indésirable donné. Certains patients peuvent avoir signalé plus d'un événement indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'événements indésirables.

<sup>b</sup> Étant donné le nombre restreint de patients (n = 14) dans le groupe topiramate à 500 mg, une incidence de 7 % représente un patient.

### **Aperçu des effets indésirables du médicament utilisé comme traitement adjuvant**

#### **Adultes**

Quand le topiramate a été administré à raison de 200 à 400 mg/jour en association avec d'autres antiépileptiques dans des études contrôlées, les événements indésirables observés le plus fréquemment chez les patients adultes prenant du topiramate, et ne semblant pas être proportionnels à la dose dans cet intervalle posologique, ont été : somnolence, étourdissements, ataxie, troubles de la parole et problèmes d'élocution associés, ralentissement psychomoteur, nystagmus et paresthésie (*voir le tableau 1.3*).

Les événements indésirables liés à la dose le plus fréquemment observés aux posologies allant de 200 à 1 000 mg/jour ont été : nervosité, difficulté à se concentrer et troubles de l'attention, confusion mentale, dépression, anorexie, troubles du langage et de l'humeur (voir le tableau 1.4).

### Enfants

Lors d'essais cliniques chez des enfants à travers le monde, les événements indésirables associés à l'utilisation de topiramate à raison de 5 à 9 mg/kg/jour et observés davantage chez les patients traités par le topiramate ont été les suivants : fatigue, somnolence, anorexie, nervosité, difficulté à se concentrer et/ou troubles de l'attention, troubles de la mémoire, réactions d'agressivité, perte de poids (voir le tableau 1.5).

### Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

**Tableau 1.3 : Incidence d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études contrôlées par placebo sur le traitement adjuvant de l'épilepsie par le topiramate chez les adultes<sup>a,b</sup> (événements survenus chez au moins 2 % des patients traités par le topiramate et survenus plus fréquemment chez les patients recevant du topiramate que chez ceux recevant un placebo)**

Système organique/ Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	Placebo (n = 216)	De 200 à 400 (n = 113)	De 600 à 1000 (n = 414)
<b>Organisme entier</b>			
Asthénie	1,4	8,0	3,1
Douleurs lombaires	4,2	6,2	2,9
Douleurs thoraciques	2,8	4,4	2,4
Symptômes pseudogrippaux	3,2	3,5	3,6
Douleurs dans les jambes	2,3	3,5	3,6
Bouffées de chaleur	1,9	2,7	0,7
<b>Système nerveux</b>			
Étourdissements	15,3	28,3	32,1
Ataxie	6,9	21,2	14,5
Troubles de la parole/problèmes d'élocution associés	2,3	16,8	11,4
Nystagmus	9,3	15,0	11,1
Paresthésie	4,6	15,0	19,1
Tremblements	6,0	10,6	8,9
Troubles du langage	0,5	6,2	10,4
Anomalies de la coordination	1,9	5,3	3,6
Hypoesthésie	0,9	2,7	1,2

**Tableau 1.3 : Incidence d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études contrôlées par placebo sur le traitement adjuvant de l'épilepsie par le topiramate chez les adultes<sup>a,b</sup> (événements survenus chez au moins 2 % des patients traités par le topiramate et survenus plus fréquemment chez les patients recevant du topiramate que chez ceux recevant un placebo)**

Système organique/ Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	Placebo (n = 216)	De 200 à 400 (n = 113)	De 600 à 1000 (n = 414)
Démarche anormale	1,4	1,8	2,2
<b>Système gastro-intestinal</b>			
Nausées	7,4	11,5	12,1
Dyspepsie	6,5	8,0	6,3
Douleurs abdominales	3,7	5,3	7,0
Constipation	2,3	5,3	3,4
Sécheresse de la bouche	0,9	2,7	3,9
<b>Système métabolique et nutritif</b>			
Perte de poids	2,8	7,1	12,8
<b>Neuropsychiatrie</b>			
Somnolence	9,7	30,1	27,8
Ralentissement psychomoteur	2,3	16,8	20,8
Nervosité	7,4	15,9	19,3
Troubles de la mémoire	3,2	12,4	14,5
Confusion	4,2	9,7	13,8
Dépression	5,6	8,0	13,0
Difficultés à se concentrer/troubles de l'attention	1,4	8,0	14,5
Anorexie	3,7	5,3	12,3
Agitation	1,4	4,4	3,4
Troubles de l'humeur	1,9	3,5	9,2
Réaction d'agressivité	0,5	2,7	2,9
Apathie	0	1,8	3,1
Dépersonnalisation	0,9	1,8	2,2
Labilité émotionnelle	0,9	1,8	2,7
<b>Système reproducteur féminin</b>	(n = 59)	(n = 24)	(n = 128)
Douleurs mammaires	1,7	8,3	0
Dysménorrhée	6,8	8,3	3,1
Troubles menstruels	0	4,2	0,8
<b>Système reproducteur masculin</b>	(n=157)	(n=89)	(n=286)
Troubles prostatiques	0,6	2,2	0
<b>Système respiratoire</b>			
Pharyngite	2,3	7,1	3,1
Rhinite	6,9	7,1	6,3
Sinusite	4,2	4,4	5,6
Dyspnée	0,9	1,8	2,4
<b>Peau et annexes</b>			

**Tableau 1.3 : Incidence d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études contrôlées par placebo sur le traitement adjuvant de l'épilepsie par le topiramate chez les adultes<sup>a,b</sup> (événements survenus chez au moins 2 % des patients traités par le topiramate et survenus plus fréquemment chez les patients recevant du topiramate que chez ceux recevant un placebo)**

Système organique/ Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	Placebo (n = 216)	De 200 à 400 (n = 113)	De 600 à 1000 (n = 414)
Prurit	1,4	1,8	3,1
<b>Vision</b>			
Diplopie	5,6	14,2	10,4
Anomalie de la vue	2,8	14,2	10,1
<b>Globules blancs et système réticulo-endothélial</b>			
Leucopénie	0,5	2,7	1,2

<sup>a</sup> Les patients de ces études recevaient 1 ou 2 antiépileptiques concomitants avec du topiramate ou un placebo.

<sup>b</sup> Les chiffres représentent le pourcentage de patients ayant signalé un événement indésirable donné. Certains patients peuvent avoir signalé plus d'un événement indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'événements indésirables.

**Tableau 1.4 : Incidence (%) d'événements indésirables liés à la dose, provenant de six études contrôlées par placebo sur le traitement adjuvant de l'épilepsie chez les adultes**

Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n = 216)	200 (n = 45)	400 (n = 68)	De 600 à 1000 (n = 414)
Fatigue	13,4	11,1	11,8	29,7
Nervosité	7,4	13,3	17,6	19,3
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	1,4	6,7	8,8	14,5
Confusion	4,2	8,9	10,3	13,8
Dépression	5,6	8,9	7,4	13
Anorexie	3,7	4,4	5,9	12,3
Troubles du langage	0,5	2,2	8,8	10,1
Anxiété	6	2,2	2,9	10,4
Troubles de l'humeur	1,9	0	5,9	9,2

Dans six études cliniques à double insu, 10,6 % des sujets (n = 113) recevant du topiramate à raison de 200 à 400 mg/jour en plus de leur traitement antiépileptique habituel ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables par comparaison avec 5,8 % des sujets (n = 69) recevant le placebo. Le pourcentage de sujets arrêtant le traitement en raison d'événements indésirables semblait augmenter avec les posologies supérieures à 400 mg/jour. De façon globale, environ 17 % de tous les sujets (n = 527) qui recevaient le topiramate dans les études à double insu ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables par comparaison avec 4 % des sujets (n = 216) recevant un placebo.

Le tableau 1.5 énumère les événements indésirables coïncidant avec le traitement qui se sont produits chez au moins 2 % des enfants traités à raison de 5 à 9 mg/kg/jour de

topiramate dans des essais contrôlés, et qui ont été constatés en plus grand nombre que chez les patients recevant le placebo.

**Tableau 1.5 : Incidence (%) d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études cliniques internationales sur le traitement adjuvant de l'épilepsie chez les enfants âgés de 2 à 16 ans<sup>a,b</sup> (événements survenus chez au moins 2 % des patients traités par le placebo et survenus plus fréquemment chez les patients recevant du topiramate que chez ceux recevant un placebo)**

<b>Système organique/ Événement indésirable</b>	<b>Placebo (n = 101)</b>	<b>Topiramate (n = 98)</b>
<b>Organisme entier – troubles d'ordre général</b>		
Fatigue	5	16,3
Blessure	12,9	14,3
Réaction allergique	1	2
<b>Troubles des systèmes nerveux central et périphérique</b>		
Démarche anormale	5	8,2
Ataxie	2	6,1
Hyperkinésie	4	5,1
Étourdissements	2	4,1
Troubles de la parole et problèmes d'élocution associés	2	4,1
Aggravation de crises convulsives	3	3,1
Hyporéflexie	0	2
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	5	6,1
Salivation accrue	4	6,1
Constipation	4	5,1
Gastro-entérite	2	3,1
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Perte de poids	1	9,2
Soif	1	2
<b>Troubles des plaquettes, du saignement et de la coagulation</b>		
Purpura	4	8,2
Épistaxis	1	4,1
<b>Troubles nerveux</b>		
Somnolence	15,8	25,5
Anorexie	14,9	24,5
Nervosité	6,9	14,3
Troubles de la personnalité (comportement)	8,9	11,2
Difficulté à se concentrer/trouble de l'attention	2	10,2
Réaction d'agressivité	4	9,2
Insomnie	6,9	8,2
Troubles de l'humeur	6,9	7,1
Troubles de la mémoire non précisés	0	5,1
Labilité émotionnelle	5	5,1
Confusion mentale	3	4,1
Ralentissement psychomoteur	2	3,1

**Tableau 1.5 : Incidence (%) d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études cliniques internationales sur le traitement adjuvant de l'épilepsie chez les enfants âgés de 2 à 16 ans<sup>a,b</sup> (événements survenus chez au moins 2 % des patients traités par le et survenus plus fréquemment chez les patients recevant du topiramate que chez ceux recevant un placebo)**

<b>Système organique/ Événement indésirable</b>	<b>Placebo (n = 101)</b>	<b>Topiramate (n = 98)</b>
<b>Troubles du système reproducteur féminin</b>		
Leucorrhée	0	2,3
<b>Troubles du mécanisme de résistance</b>		
Infection virale	3	7,1
Infection	3	3,1
<b>Troubles du système respiratoire</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	36,6	36,7
Pneumonie	1	5,1
<b>Troubles de la peau et des annexes</b>		
Troubles de la peau	2	3,1
Alopécie	1	2
Dermatite	0	2
Hypertrichose	1	2
Éruption érythémateuse	0	2
<b>Troubles des voies urinaires</b>		
Incontinence urinaire	2	4,1
<b>Troubles de la vision</b>		
Anomalie oculaire	1	2
Anomalie de la vue	1	2
<b>Troubles des globules blancs et du SRE</b>		
Leucopénie	0	2

<sup>a</sup> Les patients de ces études recevaient un ou deux antiépileptiques avec du topiramate ou un placebo.

<sup>b</sup> Les chiffres représentent le pourcentage de patients ayant signalé un événement indésirable donné. Certains patients peuvent avoir signalé plus d'un événement indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'événements indésirables.

Parmi les patients pédiatriques recevant un traitement adjuvant par le topiramate à raison de 5 à 9 mg/kg/jour dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, il n'y a eu aucun abandon attribué à des événements indésirables. Pendant la prolongation ouverte des essais cliniques contrôlés, environ 9 % des 303 patients pédiatriques ayant reçu des doses de topiramate atteignant 30 mg/kg/jour ont abandonné à cause d'événements indésirables. Les événements indésirables associés à l'abandon du traitement étaient les suivants : aggravation de crises convulsives (2,3 %), troubles du langage (1,3 %) et difficultés à se concentrer et/ou troubles de l'attention (1,3 %).

L'analyse des données sur l'innocuité chez les patients recevant du topiramate comme traitement adjuvant dans des études à double insu et sans insu (1446 adultes et 303 enfants) a indiqué un profil similaire d'événements indésirables.

### **Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 2%)**

Parmi les événements indésirables signalés moins fréquemment mais qui ont été considérés potentiellement importants du point de vue médical, on compte une altération du goût, des troubles de la cognition (non précisés) et des psychoses ou symptômes psychotiques.

La néphrolithiase a été signalée chez des patients adultes et pédiatriques, mais rarement. Des cas isolés d'accidents thrombo-emboliques ont également été signalés, bien qu'on n'ait pas établi de rapport de cause à effet avec le médicament.

Dans le cadre d'essais cliniques avec le topiramate, l'incidence de l'ensemble des cas possibles d'oligohidrose (diminution de la transpiration) a été de 0,25 %.

Dans le cadre d'essais cliniques portant sur le topiramate utilisé pour l'épilepsie, la prophylaxie de la migraine et d'autres indications encore sous investigation (obésité, trouble bipolaire et neuropathie périphérique diabétique), des événements indésirables associés au suicide sont survenus<sup>‡</sup> à un taux de 0,8 % (84 cas/10 846 patients) dans les groupes recevant du topiramate par rapport à 0,2 % (5 cas/3150 patients) dans les groupes recevant un placebo. Bien que le temps moyen d'exposition ait été plus long pour les patients sous topiramate (environ 10 mois) que pour ceux sous placebo (environ cinq mois), ces événements indésirables ont présenté une distribution aléatoire au cours de la période d'exposition. Des tentatives de suicide ont été signalées chez 0,3 % (33 cas/10 846 patients) dans les groupes recevant du topiramate par rapport à 0 % dans les groupes recevant le placebo. Parmi ces 33 tentatives de suicide, un suicide accompli a été rapporté dans le cadre d'un essai à double insu sur le trouble bipolaire et trois suicides accomplis ont été signalés lors de la phase ouverte de ces essais sur le trouble bipolaire (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Troubles psychiatriques**).

<sup>‡</sup>Les événements indésirables associés au suicide comprennent : idées suicidaires, tentative de suicide, suicide ou tout signe de comportement autodestructeur.

## **PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Le tableau 1.6 énumère des événements indésirables signalés concernant des patients qui ont participé à quatre études multicentriques, randomisées en groupes parallèles et contrôlées par placebo à double insu, portant sur la prophylaxie de la migraine avec un taux d'incidence de 2 % dans tout groupe de traitement par le topiramate et supérieur au taux dans le groupe placebo. La plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée et se produisaient plus souvent durant la période d'ajustement de la dose que durant la période d'entretien.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais*

*cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

**Tableau 1.6 : Incidence (%) d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études sur la migraine contrôlées par placebo (incidence d'au moins 2 % dans tout groupe topiramate et supérieure à celle observée dans le groupe placebo<sup>a</sup>)**

Système organique/ Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n = 445)	50 (n = 235)	100 (n = 386)	200 (n = 514)
<b>Organisme entier – troubles d'ordre général</b>				
Fatigue	11	14	15	19
Blessure	7	9	6	6
Asthénie	1	< 1	2	2
Fièvre	1	1	1	2
Symptômes pseudogrippaux	< 1	< 1	< 1	2
Allergie	< 1	2	< 1	< 1
<b>Troubles des systèmes nerveux central et périphérique</b>				
Paresthésie	6	35	51	49
Étourdissements	10	8	9	12
Hypoesthésie	2	6	7	8
Troubles du langage	2	7	6	7
Contractions musculaires involontaires	1	2	2	4
Ataxie	< 1	1	2	1
Troubles de la parole et problèmes d'élocution	< 1	1	< 1	2
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausées	8	9	13	14
Diarrhée	4	9	11	11
Douleurs abdominales	5	6	6	7
Dyspepsie	3	4	5	3
Sécheresse de la bouche	2	2	3	5
Vomissements	2	1	2	3
Gastro-entérite	1	3	3	2
<b>Troubles auditifs et vestibulaires</b>				
Acouphène	1	< 1	1	2
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Perte de poids	1	6	9	11
Soif	< 1	2	2	1
<b>Troubles du système musculosquelettique</b>				
Arthralgie	2	7	3	1
<b>Néoplasmes</b>				
Néoplasme non précisé	< 1	2	< 1	< 1
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Anorexie	6	9	15	14
Somnolence	5	8	7	10

**Tableau 1.6 : Incidence (%) d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études sur la migraine contrôlées par placebo (incidence d'au moins 2 % dans tout groupe topiramate et supérieure à celle observée dans le groupe placebo<sup>a</sup>)**

Système organique/ Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n = 445)	50 (n = 235)	100 (n = 386)	200 (n = 514)
Troubles de la mémoire non précisés	2	7	7	11
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	2	3	6	10
Insomnie	5	6	7	6
Anxiété	3	4	5	6
Troubles de l'humeur	2	3	6	5
Dépression	4	3	4	6
Nervosité	2	4	4	4
Confusion	2	2	3	4
Ralentissement psychomoteur	1	3	2	4
Diminution de la libido	1	1	1	2
Dépression accentuée	1	1	2	2
Agitation	1	2	2	1
Troubles cognitifs non précisés	1	< 1	2	2
<b>Troubles du système reproducteur féminin</b>				
Troubles menstruels	2	3	2	2
<b>Troubles du système reproducteur masculin</b>				
Éjaculation précoce	0	3	0	0
<b>Troubles du mécanisme de résistance</b>				
Infection virale	3	4	4	3
Otite moyenne	< 1	2	1	1
<b>Troubles du système respiratoire</b>				
Infection des voies respiratoires supérieures	12	13	14	12
Sinusite	6	10	6	8
Pharyngite	4	5	6	2
Toux	2	2	4	3
Bronchite	2	3	3	3
Dyspnée	2	1	3	2
Rhinite	1	1	2	2
<b>Troubles de la peau et des annexes</b>				
Prurit	2	4	2	2
<b>Autres troubles sensoriels</b>				
Altération du goût	1	15	8	12
Perte du goût	< 1	1	1	2
<b>Troubles des voies urinaires</b>				
Infection urinaire	2	4	2	4
Calculs rénaux	0	0	1	2
<b>Troubles de la vision</b>				
Anomalie de la vue	< 1	1	2	3
Vue trouble <sup>b</sup>	2	4	2	4

**Tableau 1.6 : Incidence (%) d'événements indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études sur la migraine contrôlées par placebo (incidence d'au moins 2 % dans tout groupe topiramate et supérieure à celle observée dans le groupe placebo<sup>a</sup>)**

Système organique/ Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n = 445)	50 (n = 235)	100 (n = 386)	200 (n = 514)
Conjonctivite	1	1	2	1

<sup>a</sup> Les chiffres représentent le pourcentage de patients ayant signalé un événement indésirable donné.

Certains patients ont signalé plus d'un événement indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'événements indésirables.

<sup>b</sup> « Vue trouble » était le terme désignant le plus souvent une anomalie de la vue. C'était un terme inclus représentant plus de 50 % des événements codés comme anomalies de la vue, terme préconisé.

Sur les 1135 patients exposés au topiramate lors des études contrôlées par placebo, 25 % ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables, contre 10 % des 445 patients recevant un placebo. Les événements indésirables les plus communs associés à l'arrêt du traitement par les patients recevant le topiramate comprenaient : paresthésie (6,7 %), fatigue (4,3 %), nausées (4,0 %), difficultés à se concentrer/troubles de l'attention (2,9 %), insomnie (2,7 %), anorexie (2,1 %) et étourdissements (2,0 %).

Au cours des essais contrôlés menés pendant six mois sur la prophylaxie de la migraine, la proportion de patients ayant noté au moins un événement de type cognitif était de 19 % pour la dose de 50 mg/jour de topiramate, de 22 % pour la dose de 100 mg/jour, de 28 % pour la dose de 200 mg/jour et de 10 % pour le placebo. Ces événements indésirables liés à la dose commençaient habituellement durant la phase d'ajustement et persistaient souvent dans la phase d'entretien; par contre, ils commençaient rarement durant la phase d'entretien.

Le tableau 1.7 présente les événements indésirables qui étaient liés à la dose.

**Tableau 1.7: Incidence (%) d'événements indésirables liés à la dose provenant des essais sur la migraine contrôlés par placebo<sup>a</sup>**

Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n = 445)	50 (n = 235)	100 (n = 386)	200 (n = 514)
Paresthésie	6	35	51	49
Fatigue	11	14	15	19
Nausées	8	9	13	14
Anorexie	6	9	15	14
Étourdissements	10	8	9	12
Perte de poids	1	6	9	11
Trouble de la mémoire non précisé	2	7	7	11
Diarrhée	4	9	11	11
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	2	3	6	10
Somnolence	5	8	7	10
Hypoesthésie	2	6	7	8

**Tableau 1.7: Incidence (%) d'événements indésirables liés à la dose provenant des essais sur la migraine contrôlés par placebo<sup>a</sup>**

Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n = 445)	50 (n = 235)	100 (n = 386)	200 (n = 514)
Anxiété	3	4	5	6
Dépression	4	3	4	6
Troubles de l'humeur	2	3	6	5
Sécheresse de la bouche	2	2	3	5
Confusion	2	2	3	4
Contractions musculaires involontaires	1	2	2	4
Anomalie de la vue	< 1	1	2	3
Calculs rénaux	0	0	1	2

<sup>a</sup> L'incidence d'événements indésirables dans le groupe 200 mg/jour était supérieure de 2 % ou plus à celle des groupes placebo et 50 mg/jour.

### **Autres effets indésirables observés durant les essais cliniques sur la migraine**

Durant l'ensemble des études cliniques du traitement prophylactique de la migraine (y compris la phase à double insu et la prolongation ouverte), le topiramate a été administré à 1367 patients. Durant ces études, les investigateurs cliniques ont noté tous les événements indésirables en utilisant leur propre terminologie. Pour obtenir une estimation acceptable de la proportion de personnes ayant subi des événements indésirables, on a regroupé les événements de types similaires dans un petit nombre de catégories standard en utilisant la terminologie modifiée du dictionnaire des effets indésirables des médicaments de l'OMS (WHOART).

Les événements indésirables supplémentaires suivants, non décrits précédemment, ont été signalés par plus de 1 % des 1367 patients traités par le topiramate lors des essais cliniques contrôlés :

**Organisme entier** : douleur, douleur thoracique, réaction allergique

**Troubles des systèmes nerveux central et périphérique** : céphalées, vertiges, tremblements, trouble sensoriel, aggravation de la migraine

**Troubles gastro-intestinaux** : constipation, reflux gastro-œsophagien, trouble dentaire

**Troubles du système musculosquelettique** : myalgie

**Troubles des plaquettes, du saignement et de la coagulation** : épistaxis

**Troubles du système reproducteur féminin** : saignements intermenstruels

**Troubles du mécanisme de résistance** : infection, candidose génitale

**Troubles du système respiratoire** : pneumonie, asthme

**Troubles de la peau et des annexes** : éruption cutanée, alopecie

**Troubles de la vision** : anomalie de l'accommodation, douleur oculaire

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

En plus des événements indésirables rapportés au cours d'essais cliniques sur le topiramate, les réactions médicamenteuses indésirables suivantes ont été signalées chez des patients recevant du topiramate sur le marché mondial depuis son homologation initiale. Les réactions médicamenteuses indésirables signalées spontanément dans le

cadre de l'utilisation en postcommercialisation à l'échelle mondiale sont présentées au tableau 1.8. Ces réactions sont classées selon leur fréquence, en utilisant la formule suivante (toutes ont été calculées d'après les années-patients d'exposition estimative).

Très fréquent	$\geq 1$ sur 10
Fréquent	$\geq 1$ sur 100 et $< 1$ sur 10
Peu fréquent	$\geq 1$ sur 1 000 et $< 1$ sur 100
Rare	$\geq 1$ sur 10 000 et $< 1$ sur 1 000
Très rare	$< 1$ sur 10 000

Les chiffres ci-après reflètent les fréquences de notification d'effets indésirables du médicament provenant de rapports spontanés; ils ne constituent pas des estimations plus précises que celles que l'on pourrait obtenir dans le cadre d'essais cliniques ou expérimentaux.

<b>Tableau 1.8 : Rapports d'effets indésirables du médicament en postcommercialisation</b>				
<b>Événement indésirable</b>	<b>Fréquence de notification</b>			
	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>
<b>Troubles sanguins et lymphatiques</b> • leucopénie et neutropénie • thrombocytopénie				X X
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b> • anorexie • acidose métabolique <sup>1</sup> • hyperammoniémie <sup>2</sup> • hypokaliémie			X	X X X
<b>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs</b> • douleur musculosquelettique • myalgie • arthralgie				X X X
<b>Troubles psychiatriques</b> • dépression <sup>3</sup> • agitation <sup>3</sup> • somnolence <sup>3</sup> • insomnie <sup>3</sup> • altération de l'humeur <sup>3</sup> • état confusionnel <sup>3</sup> • trouble psychotique <sup>3</sup> • agressivité <sup>3</sup>			X X X	X X X X X
• hallucinations <sup>3</sup> • idées suicidaires <sup>3</sup> • tentative de suicide <sup>3</sup> • suicide <sup>3</sup> • trouble expressif du langage				X X X X X

<b>Tableau 1.8 : Rapports d'effets indésirables du médicament en postcommercialisation</b>				
<b>Événement indésirable</b>	<b>Fréquence de notification</b>			
	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• idées délirantes</li> <li>• trouble de la concentration</li> </ul>				X X
<b>Troubles du système nerveux</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• paresthésie<sup>3</sup></li> <li>• crises convulsives</li> <li>• céphalées</li> <li>• étourdissements</li> <li>• trouble de la parole</li> <li>• dysgueusie</li> <li>• amnésie</li> <li>• troubles de la mémoire</li> <li>• convulsions dues au sevrage médicamenteux</li> <li>• ataxie</li> </ul>			X X X X	X X X X X X
<ul style="list-style-type: none"> <li>• hyperkinésie</li> </ul>				X
<b>Troubles oculaires</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• perturbations visuelles</li> <li>• vision trouble</li> <li>• myopie<sup>4</sup></li> <li>• glaucome à angle fermé<sup>4</sup></li> <li>• douleur oculaire</li> </ul>			X X	X X X
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nausées</li> <li>• diarrhée</li> <li>• douleur abdominale</li> <li>• vomissements</li> </ul>			X	X X X
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• alopecie</li> <li>• éruption cutanée</li> </ul>			X	X
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• néphrolithiase<sup>5</sup></li> </ul>				X
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• fatigue<sup>1</sup></li> <li>• oligohidrose<sup>1,6</sup></li> <li>• pyrexie</li> </ul>			X X	X
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sensation anormale</li> <li>• asthénie</li> <li>• déshydratation</li> <li>• bouffées congestives</li> </ul>				X X X X

Tableau 1.8 : Rapports d'effets indésirables du médicament en postcommercialisation				
Événement indésirable	Fréquence de notification			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
• bouffées de chaleur				X
<b>Investigations</b> • perte de poids • augmentation du taux des enzymes hépatiques			X	X

<sup>1</sup> Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien/métabolisme**

<sup>2</sup> Voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hyperammoniémie et encéphalopathie** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament**

<sup>3</sup> Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux**

<sup>4</sup> Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction visuelle**

<sup>5</sup> Voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament**

<sup>6</sup> La plupart des cas signalés concernaient des enfants.

L'oligohidrose (diminution de la transpiration) a été observée dans de rares cas avec l'emploi du topiramate. La plupart des cas signalés spontanément en postcommercialisation ont porté sur des enfants. Parmi les événements indésirables pouvant être liés à des cas potentiels d'oligohidrose, on compte la déshydratation, l'hyperthermie et l'intolérance à la chaleur. Une hydratation appropriée est recommandée avant des activités telles que l'exercice physique ou l'exposition à la chaleur (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien/métabolisme**).

Jusqu'à présent, de très rares cas d'acidose métabolique ont été signalés spontanément en postcommercialisation. Dans certains de ces cas, l'acidose s'est résolue après une réduction posologique ou l'arrêt du topiramate (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien/métabolisme**).

De rares cas d'encéphalopathie avec ou sans hyperammoniémie ont été rapportés chez des patients recevant du topiramate en même temps que du valproate ou d'autres agents antiépileptiques (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hyperammoniémie et encéphalopathie** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament**).

De rares cas de tentative de suicide et d'événements indésirables associés au suicide, y compris des décès, ont été signalés spontanément en postcommercialisation chez des patients recevant du topiramate en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Troubles psychiatriques**).

Les événements indésirables suivants ne sont pas cités dans la liste ci-dessus et les données les concernant ne suffisent pas pour appuyer une estimation de leur incidence ou établir un rapport causal.

Des taux élevés ont été signalés lors des tests de la fonction hépatique chez des patients prenant du topiramate seul ou en concomitance avec d'autres médicaments. Des rapports isolés ont été reçus signalant des cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique chez des patients prenant des médicaments multiples lors du traitement par le topiramate.

On a aussi relevé des cas isolés de réactions bulleuses au niveau de la peau et des muqueuses (y compris le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, l'érythème polymorphe et le pemphigus). La plupart de ces cas se sont produits chez des patients qui prenaient d'autres médicaments susceptibles d'entraîner des réactions bulleuses de la peau et des muqueuses.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

Dans toutes les études décrites ci-après, sauf indication du contraire, la dose maximale de topiramate était de 200 mg/jour.

### **Agents antiépileptiques**

Les interactions possibles entre le topiramate et les antiépileptiques courants ont été évaluées lors d'études cliniques contrôlées sur la pharmacocinétique chez des patients atteints d'épilepsie. Le tableau 1.9 présente une synthèse des effets de ces interactions sur les concentrations plasmatiques.

**Tableau 1.9: Interactions médicamenteuses pendant le traitement par le topiramate**

Antiépileptique concomitant	Concentration de l'antiépileptique	Concentration du topiramate
Phénytoïne	↔**	↓ 59 %
Carbamazépine (CBZ)	↔	↓ 40 %
Époxyde de CBZ*	↔	NÉ
Acide valproïque	↓ 11 %	↓ 14 %
Phénobarbital	↔	NÉ
Primidone	↔	NÉ
Lamotrigine	↔	↓ 13 %

À des doses de topiramate atteignant 400 mg/jour

\* Pas un agent administré, mais un métabolite actif de la carbamazépine

↔ Pas d'effet sur la concentration plasmatique (changement ≤ 15 %)

\*\* Les concentrations plasmatiques ont augmenté de 25 % chez certains patients, en général ceux qui recevaient de la phénytoïne deux fois par jour

↓ Baisse des concentrations plasmatiques chez des patients individuels

NÉ Non étudié

### Effets du topiramate sur d'autres agents antiépileptiques

L'association du topiramate à d'autres agents antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, primidone) n'a pas d'effet sur leur concentration plasmatique à l'état d'équilibre, sauf chez quelques patients chez qui l'ajout

de topiramate à la phénytoïne peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

L'effet du topiramate sur les paramètres pharmacocinétiques de la phénytoïne à l'état d'équilibre peut être lié à la fréquence des doses de phénytoïne. On a observé une légère augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne à l'état d'équilibre, essentiellement chez les patients recevant la dose de phénytoïne fractionnée en deux prises. Cette légère augmentation peut être due au caractère saturable de la pharmacocinétique de la phénytoïne et à l'inhibition du métabolisme de la phénytoïne (CYP2C19).

L'association de topiramate à la phénytoïne doit être guidée par les résultats cliniques. En général, comme les études cliniques l'ont démontré, des ajustements posologiques ne sont pas requis. On devrait toutefois vérifier les taux de phénytoïne chez tout patient recevant cet agent et présentant des signes cliniques ou des symptômes de toxicité. Les effets de ces interactions sur les concentrations plasmatiques sont résumés au tableau 1.9.

#### Effets d'autres agents antiépileptiques sur le topiramate

##### Phénytoïne et carbamazépine

La phénytoïne et la carbamazépine diminuent les concentrations plasmatiques du topiramate. Par conséquent, lorsqu'on ajoute ou retire de la phénytoïne et/ou de la carbamazépine pendant un traitement en association avec le topiramate, il peut devenir nécessaire d'ajuster la dose de topiramate. Pour ce faire, on devrait ajuster la dose jusqu'à obtention de l'effet clinique.

##### Acide valproïque

L'ajout ou le retrait de l'acide valproïque ne produit pas de changements cliniquement significatifs des concentrations plasmatiques du topiramate, et par le fait même, ne demande pas que l'on ajuste la posologie de topiramate. Les effets de ces interactions sur les concentrations plasmatiques sont résumés au tableau 1.9.

De rares cas d'encéphalopathie avec ou sans hyperammoniémie ont été signalés dans le cadre des rapports de pharmacovigilance chez des patients recevant du topiramate en monothérapie ou en concomitance avec de l'acide valproïque ou d'autres agents antiépileptiques. Dans la majorité de ces cas, on signalait l'administration concomitante de topiramate et d'acide valproïque. Ainsi, on doit faire preuve de prudence lorsqu'une polythérapie est nécessaire (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hyperammoniémie et encéphalopathie et EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

L'administration concomitante de topiramate et d'acide valproïque a également été associée à de l'hypothermie (avec ou sans hyperammoniémie) chez des patients ayant toléré l'un ou l'autre de ces médicaments pris isolément. Par prudence, il convient de mesurer le taux d'ammoniaque dans le sang chez les patients qui présentent une

hypothermie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothermie lors du traitement concomitant par l'acide valproïque*).

### **Autres interactions médicament-médicament**

*Digoxine* : Dans une étude à dose unique, l'aire sous la courbe de la concentration sérique de digoxine a diminué de 12 % en raison de l'administration concomitante de topiramate (200 mg/jour). On n'a pas fait d'études à doses multiples. Quand on ajoute ou qu'on arrête un traitement par le topiramate chez des patients recevant de la digoxine, on doit s'assurer de surveiller systématiquement les taux sériques de digoxine.

*Dépresseurs du SNC* : La prise concomitante de topiramate et d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC n'a pas été évaluée lors d'études cliniques. Il est recommandé de ne pas utiliser le topiramate de façon concomitante avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC.

#### *Contraceptifs oraux*

##### *Topiramate (de 50 à 200 mg/jour) chez des volontaires sains*

Dans une étude sur les interactions pharmacocinétiques menée auprès de volontaires sains, les sujets ont été stratifiés comme suit : 12 sujets obèses et 12 sujets non obèses. Les sujets des deux groupes ont reçu un produit contraceptif oral renfermant 1 mg de noréthindrone et 35 µg d'éthinylestradiol en concomitance avec du topiramate (de 50 à 200 mg/jour), en l'absence de tout autre médicament. Pour ce qui est de la composante éthinylestradiol, l'ASC et la  $C_{\max}$  moyennes ont diminué avec la dose de 200 mg/jour, tant chez les sujets obèses que chez les sujets non obèses (-10,7 % et -9,4 % par rapport à -15,2 % et -11,3 %, respectivement), ces baisses n'étant pas statistiquement significatives. Les variations chez les sujets individuels allaient d'une baisse d'environ 35 à 90 % chez cinq sujets à une augmentation d'environ 35 à 60 % chez trois autres sujets. Aux doses de topiramate de 50 à 100 mg/jour, on a observé des variations semblables de la  $C_{\max}$  et de l'ASC moyennes chez les volontaires non obèses. La signification clinique de ces variations n'est pas connue. Dans le cas de la composante noréthindrone, seuls les sujets non obèses ont affiché une baisse (-11,8 %). Compte tenu des baisses de concentrations liées à la dose qu'on a observées pour la composante éthinylestradiol chez des patientes épileptiques recevant du topiramate comme traitement adjuvant (*ci-après*), et vu que la dose recommandée peut atteindre 400 mg/jour, il se peut qu'on observe des baisses plus importantes aux doses supérieures à 200 mg/jour en monothérapie.

##### *Le topiramate comme traitement adjuvant en association avec de l'acide valproïque chez des patientes épileptiques*

Dans une étude sur les interactions pharmacocinétiques, des patientes épileptiques ont reçu du topiramate comme traitement adjuvant en association avec de l'acide valproïque et un produit contraceptif oral renfermant 1 mg de noréthindrone et 35 µg d'éthinylestradiol. Dans le cadre de cette étude, le topiramate n'a pas influencé de façon significative la clairance de la noréthindrone administrée par voie orale. Pour ce qui est de la composante œstrogène, les taux sériques ont diminué de 18, 21 et 30 % avec des posologies quotidiennes de 200, 400 et 800 mg de topiramate, respectivement. Il existe

peu de données cliniques concernant l'interaction de l'acide valproïque et des contraceptifs oraux.

Étant donné les résultats des deux études ci-dessus, l'efficacité des contraceptifs oraux à faible dosage (p. ex., 20 µg) peut se trouver réduite, tant dans le cas d'une monothérapie par le topiramate que dans le cas de son emploi comme traitement adjuvant. Avec des doses de topiramate atteignant 200 mg/jour, y compris la dose de 100 mg/jour recommandée pour prévenir la migraine, la réduction moyenne de l'exposition à la noréthindrone et à l'éthinylestradiol attribuable au topiramate n'est pas significative, bien que certaines patientes puissent présenter une variation marquée. Quand le traitement de l'épilepsie demande des doses supérieures à 200 mg/jour, il faut s'attendre à des baisses significatives de l'exposition à l'éthinylestradiol liées à la dose. Si une patiente est traitée avec des doses de topiramate dépassant 200 mg/jour, son contraceptif oral devrait contenir au moins 30 µg d'œstrogène.

Il faut tenir compte du fait que l'efficacité de la contraception peut être diminuée et que les saignements intermenstruels peuvent être accrus chez les patientes qui prennent en concomitance des contraceptifs oraux et GD-topiramate. On doit demander aux patientes prenant des contraceptifs contenant des estrogènes de signaler tout changement des caractéristiques des saignements. L'efficacité contraceptive peut se trouver réduite même en l'absence de saignements intermenstruels.

Hydrochlorothiazide : Dans le cadre d'une étude d'interaction médicamenteuse menée en groupes parallèles auprès de volontaires sains (12 hommes, 11 femmes), on a évalué la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du diurétique hydrochlorothiazide (25 mg toutes les 24 heures) et du topiramate (96 mg toutes les 12 heures) lorsque administrés seuls et en concomitance. D'après les résultats de cette étude, la  $C_{max}$  moyenne du topiramate a augmenté de 27 % et l'ASC moyenne a augmenté de 29 % quand on a ajouté l'hydrochlorothiazide au topiramate. La portée clinique de cette variation statistiquement significative n'est pas connue. Par conséquent, la coadministration de topiramate et d'hydrochlorothiazide nécessiterait une baisse de la dose de topiramate. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide à l'état d'équilibre n'a pas été influencée de façon significative par l'administration concomitante du topiramate. De plus, on a observé des baisses plus marquées du potassium sérique lors du traitement concomitant que lors de l'administration de chaque médicament seul. Cela s'est manifesté au niveau de la proportion de patients ayant une kaliémie inférieure à 3,6 mEq/L à la fin de chaque période de traitement [61 % (14/23) avec les traitements concomitants, 27 % (3/11) avec le topiramate seul et 25 % (3/12) avec l'hydrochlorothiazide seul] ainsi que dans la variation moyenne par rapport au départ (environ -0,60 mEq/L avec les deux agents en association, -0,25 mEq/L avec le topiramate seul et -0,12 mEq/L pour l'hydrochlorothiazide seul). L'un des sujets hypokaliémiques recevant les traitements en concomitance avait aussi obtenu des résultats anormaux à l'ECG (variation non spécifique des ondes ST-T) qui pourraient être liés à la baisse des taux de potassium plasmatiques. *Voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien/métabolisme, Baisse du taux de potassium sérique lors de la coadministration d'hydrochlorothiazide.*

*Metformine* : Dans le cadre d'une étude d'interaction médicamenteuse menée sur 18 volontaires sains âgés de 18 à 37 ans, on a évalué la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la metformine et du topiramate dans le plasma quand la metformine était administrée seule (500 mg 2 f.p.j.) et quand la metformine et le topiramate (50, 75 et 100 mg) étaient administrés simultanément pendant six jours consécutifs. Les résultats de cette étude ont indiqué que la  $C_{\max}$  et l'ASC<sub>0-12 h</sub> moyennes de la metformine augmentaient de 18 % et de 25 % respectivement, tandis que la clairance plasmatique apparente (CL/F) moyenne diminuait de 20 % quand la metformine était co-administrée avec le topiramate (administré en doses croissantes jusqu'à 100 mg 2 f.p.j.). Le topiramate n'a pas eu d'effet sur le  $T_{\max}$  de la metformine. Les effets de doses plus élevées de topiramate (> 100 mg 2 f.p.j.) sur la metformine sont inconnus. La portée clinique de l'effet du topiramate sur la pharmacocinétique de la metformine est incertaine. La clairance plasmatique du topiramate oral semble être réduite quand il est administré avec la metformine. L'amplitude du changement de la clairance est inconnue. La portée clinique de l'effet de la metformine sur la pharmacocinétique du topiramate est incertaine. Quand on ajoute ou que l'on retire le topiramate chez des patients traités par la metformine, une attention particulière doit être apportée à la surveillance systématique pour assurer un contrôle adéquat de leur état diabétique.

*Glyburide* : Dans le cadre d'une étude d'interaction médicamenteuse menée auprès de 28 patients atteints de diabète de type 2, âgés de 38 à 68 ans et ayant un IMC entre 25 et 40 kg/m<sup>2</sup>, on a évalué la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du glyburide (5 mg/jour) pris en monothérapie ou en association avec le topiramate (150 mg/jour) pendant 48 jours consécutifs. On a observé une réduction statistiquement significative de l'exposition systémique au glyburide lorsqu'il a été administré avec le topiramate : la  $C_{\max}$  moyenne et l'ASC<sub>24 h</sub> moyenne du glyburide ont diminué de 22 et 25 %, respectivement alors que la CL/F moyenne a augmenté de 21 %. L'exposition systémique aux métabolites actifs, le 4-*trans*-hydroxyglyburide et le 3-*cis*-hydroxyglyburide, a également diminué de façon statistiquement significative de 13 et 15 %, respectivement. La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du topiramate est restée inchangée lors de l'administration concomitante de glyburide. La portée clinique de l'effet du glyburide sur la pharmacocinétique du topiramate est incertaine. On a observé des baisses légères à modérées du taux de bicarbonate sérique sans acidose métabolique lors de l'ajout du topiramate (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien/métabolisme, Acidose métabolique*). Les effets de doses de topiramate supérieures à 150 mg/jour sur le glyburide ne sont pas connus. Lorsqu'on ajoute le topiramate au traitement par le glyburide ou vice versa, on doit porter une attention particulière à la surveillance systématique des patients pour assurer un contrôle adéquat de leur état diabétique.

*Pioglitazone* : Dans le cadre d'une étude d'interaction médicamenteuse menée auprès de volontaires sains (26 hommes et 26 femmes), on a évalué la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du topiramate et de la pioglitazone, un antidiabétique, administrés seuls et en concomitance. La coadministration des deux agents n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du topiramate; l'ASC moyenne de la pioglitazone a baissé de 15 % et la  $C_{\max}$  moyenne a augmenté de façon non significative, soit de 10 %. Quelques sujets

ont cependant présenté des augmentations marquées de la  $C_{\max}$  trois des quatre valeurs les plus élevées ayant été relevées chez des sujets de sexe masculin. En outre, la  $C_{\max}$  et l'ASC des métabolites actifs hydroxylé et cétonique ont accusé des baisses moyennes d'environ 15 % pour le métabolite hydroxylé et d'environ 60 % pour le métabolite cétonique. La signification clinique de ces observations n'est pas connue. Lors de l'ajout de topiramate à un traitement par la pioglitazone ou vice versa, on doit porter une attention particulière à la surveillance systématique des patients pour assurer un contrôle adéquat de leur état diabétique.

### Lithium :

#### *Volontaires sains*

Dans le cadre d'une étude d'interaction médicamenteuse menée auprès de 12 volontaires sains âgés de 20 à 40 ans, on a évalué la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du lithium dans le plasma lorsque du lithium (300 mg toutes les 8 heures) a été administré pendant 14 jours et du topiramate (ajusté jusqu'à 100 mg toutes les 12 heures) a été administré en concomitance au cours des six derniers jours. D'après l'analyse des données des 12 sujets, on a observé une réduction statistiquement significative de l'exposition systémique au lithium lorsqu'il a été administré en association avec le topiramate : la  $C_{\max}$  et l'ASC<sub>0-8 h</sub> ont diminué de 20 et 18 %, respectivement, alors que la CL/F et la CL<sub>R</sub> moyennes ont augmenté de 36 et 12 %, respectivement. On n'a pas pu mesurer les creux des concentrations du lithium au jour 14 chez un sujet, ce qui pourrait indiquer l'omission d'une dose. En excluant ce sujet des analyses, on a observé que l'exposition systémique au lithium était légèrement réduite en présence du topiramate ( $C_{\max}$  : 12 % et ASC<sub>0-8 h</sub> : 10 %) alors que la CL/F et la CL<sub>R</sub> moyennes avaient augmenté de 11 et 16 %, respectivement. La portée clinique de l'effet du topiramate sur la pharmacocinétique du lithium est incertaine. Les effets de doses de topiramate supérieures à 200 mg/jour sur la pharmacocinétique du lithium ne sont pas connus.

#### *Patients atteints d'un trouble bipolaire*

Dans le cadre d'une étude d'interaction médicamenteuse menée auprès de 31 patients atteints de différents types de trouble bipolaire âgés de 20 à 60 ans, on a évalué la pharmacocinétique du lithium et du topiramate à l'état d'équilibre lorsque ces agents étaient administrés concomitamment. Les sujets ont été randomisés de façon à recevoir soit des doses faibles de topiramate allant jusqu'à 200 mg/jour, soit des doses fortes de topiramate atteignant 600 mg/jour. On a mesuré le profil pharmacocinétique du lithium après l'administration continue pendant une semaine et pendant trois semaines. Les paramètres pharmacocinétiques du lithium n'ont pas été affectés lors du traitement en association avec le topiramate à des doses atteignant 200 mg/jour ou au cours du traitement de courte durée (une semaine) à des doses atteignant 600 mg/jour. Néanmoins, on a observé une augmentation statistiquement significative de l'exposition systémique au lithium (environ 27 % pour la  $C_{\max}$  et l'ASC), après l'administration du topiramate à des doses atteignant 600 mg/jour pendant trois semaines. L'exposition au topiramate a été comparable dans les deux groupes (dose faible et dose forte) après une semaine et trois semaines d'administration concomitante avec le lithium. Les effets sur le lithium de doses de topiramate supérieures à 600 mg/jour n'ont pas été étudiés et sont inconnus. On devrait surveiller les taux de lithium quand on l'administre en association avec le topiramate et

l'ajustement posologique du lithium devrait être basé sur le taux de lithium ainsi que sur l'évolution clinique chez le patient.

#### Risperidone :

##### *Volontaires sains*

Une étude d'interaction médicamenteuse portant sur l'administration d'une dose unique de rispéridone (2 mg) et de doses multiples de topiramate (ajustées jusqu'à 200 mg/jour) a été menée auprès de 12 volontaires sains (6 hommes, 6 femmes) âgés de 28 à 40 ans. En présence du topiramate, on a noté une réduction de l'exposition systémique à la fraction active totale (rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone) : l'ASC<sub>0-∞</sub> moyenne a été inférieure de 11 % et la C<sub>max</sub> moyenne a baissé de façon statistiquement significative (18 %). En présence du topiramate, l'exposition systémique à la rispéridone a diminué de façon statistiquement significative, de sorte que la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>0-∞</sub> moyennes ont baissé de 29 et 23 %, respectivement. Les paramètres pharmacocinétiques de la 9-hydroxy-rispéridone n'ont subi aucune modification. Les effets d'une dose unique de rispéridone (2 mg/jour) sur la pharmacocinétique de doses multiples de topiramate n'ont pas été étudiés. On devrait donc surveiller de près les patients recevant de la rispéridone en concomitance avec du topiramate pour suivre la réponse clinique à la rispéridone.

##### *Patients atteints d'un trouble bipolaire*

Dans le cadre d'une étude d'interaction médicamenteuse menée auprès de 52 patients (24 hommes et 28 femmes) atteints de différents types de trouble bipolaire âgés de 19 à 56 ans, on a évalué la pharmacocinétique de la rispéridone et du topiramate lorsque ces agents étaient administrés concomitamment. On a stabilisé la dose de rispéridone entre 1 et 6 mg/jour chez des sujets admissibles pendant deux à trois semaines. La dose de topiramate a été administrée alors à des doses croissantes de 100, 250 et 400 mg/jour en association avec la rispéridone pendant un maximum de six semaines. On a diminué ensuite la dose de rispéridone pour l'arrêter complètement sur une période de quatre semaines alors qu'on continuait d'administrer le topiramate (jusqu'à 400 mg/jour). On a observé une réduction statistiquement significative de l'exposition systémique à la rispéridone (16 et 33 % pour l'ASC<sub>12 h</sub> et 13 et 34 % pour la C<sub>max</sub> aux doses de 250 et 400 mg/jour, respectivement). On a signalé des modifications minimales au niveau de la pharmacocinétique de la fraction active totale (rispéridone plus 9-hydroxyrispéridone) et de la 9-hydroxy-rispéridone. En présence de la rispéridone, l'exposition systémique au topiramate a subi une légère réduction (C<sub>max</sub> moyenne : 12,5 % et ASC<sub>12 h</sub> moyenne : 11 %), ce qui a été statistiquement significatif. Aucune modification cliniquement significative n'était observée au niveau de l'exposition systémique à la fraction active totale de la rispéridone ou au topiramate. Les effets de doses de topiramate supérieures à 400 mg/jour sur la rispéridone sont inconnus. On devrait surveiller de près les patients atteints de trouble bipolaire et recevant de la rispéridone en concomitance avec du topiramate pour suivre la réponse clinique à la rispéridone.

Halopéridol : Chez 13 adultes sains (6 hommes et 7 femmes) auxquels on a administré des doses multiples de topiramate à raison de 200 mg/jour, les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 5 mg d'halopéridol, un antipsychotique, n'ont pas changé.

Venlafaxine : Une étude d'interaction médicamenteuse a été menée auprès de 26 volontaires sains (16 hommes et 10 femmes) âgés de 18 à 40 ans et ayant un IMC de 25 à 30 kg/m<sup>2</sup> pour évaluer l'interaction entre la venlafaxine et le topiramate. Les sujets ont reçu une dose orale unique de venlafaxine à libération prolongée à raison de 150 mg et des doses multiples de topiramate ajustées jusqu'à 150 mg/jour. Les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine en dose unique n'ont pas changé lorsqu'elle était administrée en concomitance avec le topiramate. Bien que la C<sub>max</sub>, l'ASC<sub>∞</sub> et la CL/F du métabolite actif O-desméthylvenlafaxine soient restées inchangées, la clairance rénale du métabolite actif a augmenté de 53 % au cours du traitement par le topiramate. L'augmentation de l'excrétion urinaire de l'O-desméthylvenlafaxine observée pendant le traitement par le topiramate n'a eu aucun effet sur l'exposition systémique. L'administration répétée des doses quotidiennes de venlafaxine pendant cinq jours n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du topiramate. L'effet de doses de topiramate supérieures à 150 mg/jour sur la pharmacocinétique de la venlafaxine, ainsi que l'effet de doses de venlafaxine jusqu'au maximum de 375 mg/jour sur la pharmacocinétique du topiramate, sont inconnus.

Amitriptyline : L'ASC et la C<sub>max</sub> de cet antidépresseur tricyclique ont augmenté de 12 % lors de son administration à raison de 25 mg/jour à 18 sujets normaux (9 hommes et 9 femmes) recevant 200 mg/jour de topiramate. Certains sujets ont présenté des variations importantes de la concentration d'amitriptyline, à la hausse ou à la baisse, en présence du topiramate; tout ajustement de la dose d'amitriptyline doit se faire en fonction de la réponse clinique du patient et non en fonction des taux plasmatiques.

Pizotifène : L'administration de doses multiples de topiramate (200 mg/jour) à 19 volontaires sains (12 hommes et 7 femmes) a eu peu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du pizotifène, un antihistaminique, administré à des doses quotidiennes de 1,5 mg. La C<sub>max</sub> et l'ASC du topiramate ont diminué de 12 et 15 %, respectivement, en moyenne chez les 12 hommes et 7 femmes prenant 200 mg/jour de topiramate et 1,5 mg/jour de pizotifène. Cette variation n'est pas considérée significative sur le plan clinique.

Dihydroergotamine : L'administration de doses multiples de topiramate (200 mg/jour) à 24 volontaires sains (12 hommes et 12 femmes) a eu peu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques d'une dose de dihydroergotamine de 1 mg administrée par voie sous-cutanée. Similairement, l'administration d'une dose de dihydroergotamine de 1 mg par voie sous-cutanée a eu peu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du topiramate à 200 mg/jour.

Sumatriptan : L'administration de doses multiples de topiramate (200 mg/jour) à 24 volontaires sains (14 hommes et 10 femmes) a eu peu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de doses uniques de sumatriptan, un antimigraineux, que ce dernier ait été administré par voie orale (100 mg) ou par voie sous-cutanée (6 mg).

Propranolol : L'administration de doses multiples de topiramate (100, puis 200 mg/jour) à 34 volontaires sains (17 hommes et 17 femmes) a eu peu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du propranolol administré à des doses quotidiennes de 160 mg. En présence de topiramate à 100 mg/jour, la  $C_{max}$  du métabolite 4-OH-propranolol a augmenté de 17 %. L'administration de doses de propranolol de 80, puis de 160 mg/jour à 39 volontaires (27 hommes et 12 femmes) a exercé un effet proportionnel à la dose sur l'exposition au topiramate (200 mg/jour). Aux doses quotidiennes de propranolol de respectivement 80 et 160 mg, l'augmentation de la  $C_{max}$  du topiramate a atteint environ 9 % et 16 %, et celle de l'ASC environ 9 % et 17 %.

Diltiazem : Une étude d'interaction médicamenteuse a été menée auprès de 28 volontaires sains (13 hommes et 15 femmes) âgés de 18 à 45 ans et ayant un IMC de 25 à 35 kg/m<sup>2</sup> pour évaluer l'interaction entre le topiramate et le diltiazem. Les sujets admissibles ont reçu une dose unique de diltiazem à libération prolongée de 240 mg et des doses multiples de topiramate ajustées jusqu'à 150 mg/jour. Lors du traitement par le topiramate, on a observé une réduction statistiquement significative de l'exposition systémique au diltiazem : la  $C_{max}$  et l'ASC<sub>∞</sub> ont accusé des réductions de 10 et 25 %, respectivement, après l'administration unique. La CL/F du diltiazem a augmenté d'environ 30 %. L'exposition systémique au métabolite actif désacétyl diltiazem a été réduite de façon statistiquement significative pendant le traitement par le topiramate, où l'on a observé des réductions respectives de 27 et de 18 % de la  $C_{max}$  et de l'ASC<sub>36 h</sub>. Le topiramate n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du métabolite actif, le N-déméthyl-diltiazem, après l'administration d'une dose unique. Après l'administration répétée de doses uniques quotidiennes de diltiazem pendant cinq jours, l'exposition systémique au topiramate à l'état d'équilibre a été supérieure au cours du traitement par le diltiazem, où l'on a observé des augmentations respectives de 17 et 20 % de la  $C_{max}$  et de l'ASC<sub>12 h</sub>, ainsi qu'une réduction de la CL/F de 16 %. L'effet de doses de topiramate supérieures à 150 mg/jour sur la pharmacocinétique du diltiazem ou ses métabolites n'a pas été étudié. Dans l'ensemble, la portée clinique de ces observations est incertaine.

#### Flunarizine :

##### *Patients atteints de migraine – Effets du topiramate sur la pharmacocinétique de la flunarizine*

La dose de flunarizine utilisée lors de cet essai a été la moitié de la dose quotidienne recommandée. Une étude d'interaction médicamenteuse a été menée auprès de 47 patients ayant des antécédents de migraine (13 hommes et 34 femmes) âgés entre 25 et 53 ans. L'étude visait à évaluer la pharmacocinétique de la flunarizine à l'état d'équilibre lorsque le topiramate était administré concomitamment. Les sujets avaient pris de la flunarizine pendant une période d'au moins quatre semaines avant le début de l'étude. Un sous-groupe a reçu de la flunarizine seule (5 mg toutes les 24 h) pendant 81 jours, alors qu'un deuxième sous-groupe a reçu de la flunarizine (5mg toutes les 24 h) pendant 81 jours en même temps que du topiramate (ajusté en augmentant la dose à 50 mg/jour et ensuite à 100 mg/jour) à partir du jour 4 jusqu'à la dose du matin au jour 82.

La  $C_{max}$  moyenne de la flunarizine a été réduite de 22 % lorsque le topiramate a été administré concomitamment à raison de 50 mg/jour. Pendant le traitement concomitant

par le topiramate à 100 mg/jour, les estimations de la  $C_{\max}$  sont revenues aux valeurs observées pendant le traitement par la flunarizine seule. L'ASC<sub>0-24 h</sub> moyenne de la flunarizine a été comparable lorsque le topiramate a été administré concomitamment à raison de 50 mg/jour, mais elle a été supérieure de 16 % lorsque le topiramate a été administré à 100 mg/jour par rapport à la valeur observée lorsque la flunarizine était administrée seule. La CL/F moyenne de la flunarizine n'a pas été modifiée par le traitement par le topiramate. L'exposition systémique au topiramate ( $C_{\max}$  et ASC<sub>0-12 h</sub>) a doublé lors de l'augmentation de la dose de topiramate de 50 à 100 mg/jour. La CL/F moyenne a été comparable pendant l'administration des deux doses et elle a concordé avec celle observée au préalable chez des volontaires sains. Ces changements n'ont probablement pas d'importance clinique. Cependant, on ne dispose pas de données sur l'effet des doses plus élevées de topiramate sur les concentrations de flunarizine. De même, on ne dispose pas d'information concernant les interactions entre le topiramate et la flunarizine chez des patients ayant des antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie.

*Agents favorisant la néphrolithiase* : L'utilisation concomitante de topiramate et d'autres agents favorisant la néphrolithiase, tels les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, comme l'acétazolamide, peut accroître le risque de néphrolithiase. Lors du traitement par le topiramate, on doit éviter l'administration de tels médicaments étant donné qu'ils peuvent créer un environnement physiologique qui augmente le risque de formation de calculs rénaux (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Fonction rénale**).

#### **Interactions médicament-aliment**

La prise de nourriture n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la biodisponibilité du topiramate.

#### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions du topiramate avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.

#### **Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire**

On n'a pas observé d'interaction du topiramate avec les essais de laboratoire pratiqués couramment.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **Généralités**

Chez les patients ayant ou non des antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie, l'arrêt de GD-topiramate devrait se faire de façon progressive afin de limiter le risque d'apparition de crises convulsives ou d'augmentation de la fréquence des crises (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités**).

Lors d'essais cliniques chez des adultes atteints d'épilepsie, les posologies ont été réduites par paliers de 50 à 100 mg/jour à intervalles d'une semaine. Lors d'essais cliniques chez

des enfants, le traitement par le topiramate a été arrêté progressivement sur une période de 2 à 8 semaines.

Lors d'essais cliniques chez des adultes recevant du topiramate pour la prévention de la migraine, les posologies ont été réduites par paliers de 25 à 50 mg/jour à intervalles d'une semaine (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités*).

Dans un cas où il faut arrêter rapidement le traitement par GD-topiramate pour des raisons médicales, une surveillance appropriée du patient est recommandée (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités*).

### **Considérations posologiques**

- Patients atteints d'insuffisance rénale
- Patients sous hémodialyse
- Patients atteints de maladie hépatique
- Traitement prophylactique de la migraine : Comme la survenue de convulsions durant la grossesse entraîne un risque marqué pour la mère et l'enfant, les bienfaits du topiramate pour prévenir les crises convulsives l'emportent sur le risque de malformation fœtale qu'occasionne cette substance. Par contre, pour la prévention des crises migraineuses, les bienfaits du topiramate ne l'emportent pas sur le risque de malformation fœtale associé à cette substance. GD-topiramate est donc contre-indiqué chez les femmes enceintes et celles qui sont en âge de procréer, mais qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

### **Posologie recommandée et modification posologique**

On peut prendre les comprimés GD-topiramate sans tenir compte des repas.

## **Épilepsie**

### **Monothérapie**

#### **Adultes et enfants âgés de six ans et plus**

La dose cible de départ recommandée pour le topiramate en monothérapie chez les adultes et les enfants âgés de six ans et plus est de 100 mg/jour et la dose maximale recommandée est de 400 mg/jour, fractionnés en deux prises, selon le besoin et la tolérance du patient. Schéma d'ajustement posologique recommandé du topiramate en monothérapie jusqu'à 100 mg/jour :

	Semaine 1	Semaines 2 et 3	Semaines 3 et 4
Matin	Aucune	25 mg	50 mg
Soir	25 mg	25 mg	50 mg

Si le patient nécessite des doses dépassant 100 mg/jour, on peut augmenter la dose à intervalles d'une semaine par paliers de 50 mg/jour jusqu'à un maximum de 400 mg/jour. La dose prescrite et la rapidité d'ajustement de la dose devraient être déterminées par le

résultat clinique. Pour certains patients, il peut s'avérer bénéfique de procéder à un programme d'ajustement moins rapide. On n'a pas étudié à fond des doses quotidiennes supérieures à 400 mg/jour. Des doses de 500 mg/jour ont été administrées à seulement 14 enfants dans le cadre d'essais cliniques contrôlés (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES – ÉPILEPSIE, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, tableau 1.2*).

### **Traitement adjuvant**

#### Adultes (à partir de 17 ans)

Il est recommandé d'utiliser GD-topiramate comme traitement adjuvant en commençant par une dose de 50 mg/jour, suivie d'ajustements pour atteindre une dose efficace selon le besoin et la tolérance du patient. À des intervalles d'une semaine, on peut augmenter la posologie de 50 mg/jour fractionnés en deux prises. Pour certains patients, il peut s'avérer bénéfique d'administrer des doses initiales réduites (p. ex., 25 mg) et/ou de procéder à un programme d'ajustement moins rapide. Certains pourraient obtenir un bon niveau d'efficacité avec une seule dose par jour.

La posologie quotidienne recommandée à titre de dose totale d'entretien est de 200 à 400 mg/jour fractionnés en deux prises. Les doses dépassant 400 mg/jour ne semblent pas améliorer davantage la réponse et ont été associées à une incidence plus forte d'événements indésirables. La dose maximale recommandée est de 800 mg/jour. Des doses quotidiennes supérieures à 1 600 mg n'ont pas été étudiées.

#### Enfants (de 2 à 16 ans)

Il est recommandé d'utiliser GD-topiramate comme traitement adjuvant en commençant par 25 mg (ou moins, en se basant sur 1 à 3 mg/kg/jour) tous les soirs pendant la première semaine, suivis d'ajustements pour atteindre une dose efficace selon le besoin et la tolérance du patient. Il faudrait ensuite augmenter la dose à des intervalles d'une ou deux semaines en procédant par paliers de 1 à 3 mg/kg/jour (fractionnés en deux prises). Pour certains patients, il peut s'avérer bénéfique d'administrer des doses initiales réduites et/ou de suivre un programme d'ajustement moins rapide.

La posologie quotidienne recommandée à titre de dose totale d'entretien est d'environ 5 à 9 mg/kg/jour fractionnés en deux prises.

### **Interruption du traitement**

Chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie, l'arrêt du traitement par GD-topiramate devrait être progressif afin de minimiser le risque de crises ou d'augmentation de la fréquence des crises. Lors d'essais cliniques, les posologies quotidiennes ont été réduites par paliers de 50 à 100 mg/jour à intervalles d'une semaine chez les adultes atteints d'épilepsie.

Lors d'essais cliniques chez des enfants, le traitement par le topiramate a été arrêté progressivement sur une période allant de deux à huit semaines.

Dans un cas où il faut arrêter rapidement le traitement par GD-topiramate pour des raisons médicales, une surveillance appropriée du patient est recommandée.

## **Prophylaxie de la migraine**

### **Adultes**

Pour les adultes, la dose quotidienne totale usuelle de GD-topiramate en traitement prophylactique de la migraine est de 100 mg/jour fractionnés en deux prises. La dose prescrite et la rapidité d'ajustement de la dose devraient être déterminées selon le résultat clinique. Au besoin, on peut ajuster la dose à des intervalles plus espacés. L'administration de doses supérieures à 100 mg/jour n'apporte aucun avantage supplémentaire et l'incidence de certains événements indésirables augmente avec la dose (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES – MIGRAINE, tableau 1.7*).

Schéma recommandé d'ajustement de la dose de topiramate jusqu'à 100 mg/jour pour la prophylaxie de la migraine :

	Matin	Soir
Semaine 1	Aucune	25 mg
Semaine 2	25 mg	25 mg
Semaine 3	25 mg	50 mg
Semaine 4	50 mg	50 mg

### **Interruption du traitement**

Chez les patients n'ayant pas d'antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie, l'arrêt du traitement par GD-topiramate devrait être progressif afin de minimiser le risque de crises ou d'augmentation de la fréquence des crises. Lors d'essais cliniques chez des adultes recevant du topiramate pour la prévention de la migraine à des doses allant jusqu'à 100 mg/jour, les posologies quotidiennes ont été réduites par paliers de 25 à 50 mg/jour à intervalles d'une semaine.

Dans un cas où il faut arrêter rapidement le traitement par GD-topiramate pour des raisons médicales, une surveillance appropriée du patient est recommandée.

### **Enfants**

L'innocuité et l'efficacité du topiramate dans le traitement ou la prévention de la migraine chez les enfants n'ont pas été établies.

### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

Chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), il est recommandé d'utiliser la moitié de la posologie recommandée pour les adultes. Le délai observé avant d'atteindre l'état d'équilibre sera plus long chez ces patients pour chaque dose (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUES, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale*).

### **Patients sous hémodialyse**

Le topiramate est éliminé par hémodialyse de quatre à six fois plus rapidement que chez les patients ne subissant pas d'hémodialyse. Une période prolongée de dialyse peut donc entraîner une baisse des concentrations de topiramate au-dessous du seuil requis pour maintenir un effet anticonvulsivant. Pour éviter une chute rapide de la concentration plasmatique de topiramate pendant l'hémodialyse, une dose supplémentaire de GD-topiramate peut se révéler nécessaire. L'ajustement de la dose supplémentaire devrait tenir compte 1) de la durée de la séance de dialyse, 2) du taux de clairance du système de dialyse utilisé et 3) de la clairance rénale réelle du topiramate chez le patient dialysé (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale*).

### **Patients atteints de maladie hépatique**

Chez les insuffisants hépatiques, les concentrations plasmatiques de topiramate augmentent d'environ 30 %. On ne pense pas que cette modeste augmentation justifie l'ajustement du schéma posologique de topiramate. On instaurera donc le traitement par le topiramate à la même posologie et selon le même schéma que pour les sujets présentant une fonction hépatique normale. L'individualisation de la posologie chez ces patients doit être guidée par les résultats cliniques, c'est-à-dire la maîtrise des crises convulsives et la limitation des effets indésirables. Le délai nécessaire avant d'atteindre l'état d'équilibre sera plus long chez ces patients pour chaque dose (*voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique***).

### **Personnes âgées**

*Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.*

### **Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise aussitôt que possible. Si l'heure de la prochaine prise approche, on ne devrait pas prendre la dose omise. À sa place, la dose suivante devrait être administrée tel que prévu. Les doses ne devraient pas être doublées.

### **Administration**

Les comprimés ne doivent pas être rompus.

## **SURDOSAGE**

**Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée du médicament, consultez le centre antipoison de votre région.**

Des surdosages par le topiramate ont été signalés. Les signes et symptômes comprenaient : convulsions, somnolence, troubles de la parole, vision trouble, diplopie, état mental altéré, léthargie, troubles de la coordination, stupeur, hypotension, douleur abdominale, agitation, étourdissements et dépression. Les conséquences cliniques n'ont pas été graves dans la plupart des cas, mais des décès ont été rapportés lors de surdosages polymédicamenteux comprenant le topiramate. Un surdosage de topiramate peut entraîner une acidose métabolique grave (*voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien/métabolisme, Acidose métabolique***).

Le surdosage le plus important par le topiramate qui ait été signalé, se situait d'après les calculs entre 96 et 110 g de topiramate et a entraîné 20 à 24 heures de coma, suivies d'un rétablissement complet trois à quatre jours plus tard.

En cas de surdosage aigu par le topiramate, si l'ingestion a été récente, on doit vider l'estomac immédiatement par lavage ou par induction de vomissements. On a observé que le charbon activé absorbe le topiramate in vitro. Des mesures de soutien appropriées sont indiquées. L'hémodialyse s'est révélée un moyen efficace d'éliminer le topiramate de l'organisme. Il faut veiller à bien hydrater le patient.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Pharmacodynamie**

Le topiramate est un nouvel agent antiépileptique relevant de la classification des monosaccharides avec substitution de sulfamate. On a identifié trois propriétés pharmacologiques du topiramate qui pourraient contribuer à son activité anticonvulsivante. Premièrement, le topiramate réduit la fréquence de génération des potentiels d'action quand les neurones sont soumis à une dépolarisation soutenue qui est caractéristique du blocage état-dépendant des canaux sodiques sensibles au voltage. Deuxièmement, le topiramate augmente de façon marquée l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) au niveau de certains types de récepteurs du GABA. Étant donné que le profil antiépileptique du topiramate diffère de façon marquée de celui des benzodiazépines, cet agent pourrait moduler un sous-type de récepteurs de GABA<sub>A</sub> insensibles aux benzodiazépines. Troisièmement, le topiramate inhibe la capacité du kaïnate à activer le sous-type kaïnate/AMPA des récepteurs d'acides aminés excitateurs (glutamates), mais n'a pas d'effet apparent sur l'activité du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au niveau du sous-type NMDA de ces récepteurs.

De plus, le topiramate inhibe certaines isoenzymes de l'anhydrase carbonique. Cet effet pharmacologique est beaucoup plus faible que celui de l'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique connu, et on ne pense pas que cet effet joue un rôle important dans l'activité antiépileptique du topiramate.

### **Pharmacocinétique**

Les concentrations plasmatiques du topiramate varient peu d'un sujet à l'autre et sa pharmacocinétique est donc prévisible. La pharmacocinétique du topiramate suit une courbe linéaire : la clairance plasmatique reste constante et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique augmente de façon proportionnelle à la dose avec des doses orales uniques variant de 100 à 400 mg administrées à des sujets en bonne santé. On obtient les concentrations plasmatiques d'équilibre en quatre à huit jours chez les patients présentant une fonction rénale normale. La C<sub>max</sub> moyenne observée à la suite de doses orales multiples de 100 mg administrées deux fois par jour à des sujets en bonne santé a été de 6,76 µg/mL. Les demi-vies d'élimination plasmatique moyennes après l'administration de doses multiples de 50 mg et de 100 mg toutes les 12 heures ont été d'environ 21 heures. La demi-vie d'élimination n'a pas changé de façon significative quand on est passé de doses uniques à des doses multiples.

Des études rigoureusement contrôlées sur le topiramate comme traitement adjuvant n'ont pas indiqué de rapport entre les concentrations plasmatiques minimales et l'efficacité du produit. Il n'est donc pas nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques du topiramate pour optimiser le traitement par le topiramate.

Aucun signe de tolérance nécessitant une augmentation de la dose n'a été mis en évidence chez les patients durant une période d'utilisation de cinq ans.

L'administration concomitante de doses multiples de 100 à 400 mg de topiramate toutes les 12 heures et de phénytoïne ou de carbamazépine entraîne des augmentations proportionnelles à la dose des concentrations plasmatiques de topiramate.

**Absorption :** Le topiramate est rapidement et largement absorbé. Après administration orale de 100 mg de topiramate à des sujets en bonne santé, on a obtenu un pic plasmatique moyen ( $C_{\max}$ ) de 1,5 µg/mL en deux à trois heures ( $T_{\max}$ ). L'absorption moyenne d'une dose orale de 100 mg de topiramate marqué au  $^{14}\text{C}$  était d'au moins 81 % selon la radioactivité récupérée dans l'urine.

La prise de nourriture n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la biodisponibilité du topiramate.

**Distribution :** Une proportion approximative de 13 à 17 % du topiramate se fixe aux protéines plasmatiques. On a observé sur ou dans les érythrocytes un site de faible capacité de fixation du topiramate qui est saturable aux concentrations plasmatiques supérieures à 4 µg/mL.

Le volume de distribution est inversement proportionnel à la dose. Le volume apparent de distribution moyen a été de 0,80 à 0,55 L/kg pour des doses uniques variant de 100 à 1200 mg.

**Biotransformation :** Chez les volontaires en bonne santé, le topiramate n'est pas métabolisé de façon importante (environ 20 %). Il est métabolisé dans une proportion s'élevant jusqu'à 50 % chez les patients recevant également un traitement antiépileptique avec des inducteurs connus des enzymes métabolisant les médicaments. Chez l'être humain, six métabolites résultant des processus métaboliques d'hydroxylation, d'hydrolyse et de glucuronidation ont été isolés, caractérisés et identifiés dans le plasma, les urines et les selles. Chaque métabolite représente moins de 3 % de la radioactivité totale excrétée à la suite de l'administration de topiramate marqué au  $^{14}\text{C}$ .

Des tests sur deux métabolites qui conservaient la plus grande partie de la structure du topiramate ont révélé une activité pharmacologique faible ou nulle.

**Excrétion :** Chez l'être humain, la principale voie d'élimination du topiramate inchangé et de ses métabolites est le rein (au moins 81 % de la dose). Environ 66 % d'une dose de topiramate marqué au  $^{14}\text{C}$  a été excrétée sous forme inchangée dans l'urine dans les quatre jours suivant l'administration. La clairance rénale moyenne pour des doses de 50 mg et

100 mg de topiramate, suivant l'administration toutes les 12 heures, a été d'environ 18 mL/min et 17 mL/min, respectivement. Certaines données indiquent une réabsorption du topiramate dans les tubules rénaux. Cette observation est appuyée par des études réalisées chez le rat avec coadministration de topiramate et de probénécide, qui ont indiqué une augmentation significative de la clairance rénale du topiramate. Cette interaction n'a pas été évaluée chez l'être humain. De façon globale, la clairance plasmatique est d'environ 20 à 30 mL/min chez l'être humain après administration orale.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants :** Les paramètres pharmacocinétiques du topiramate ont été évalués chez de jeunes patients âgés de 4 à 17 ans recevant également un ou deux autres agents antiépileptiques. Les investigateurs ont établi les profils pharmacocinétiques après une semaine de traitement par des doses de 1, 3 et 9 mg/kg/jour. Comme chez les adultes, le profil pharmacocinétique du topiramate était linéaire : la clairance était indépendante de la dose, alors que les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre augmentaient de façon proportionnelle à la dose. La clairance moyenne du topiramate est environ 50 % plus élevée chez les enfants épileptiques que chez les patients épileptiques adultes. On s'attend à ce que, pour la même dose par kg de poids corporel, les concentrations plasmatiques de topiramate à l'état d'équilibre soient environ 33 % plus faibles chez les enfants que chez les adultes. Comme chez les adultes, les médicaments antiépileptiques inducteurs des enzymes hépatiques réduisent les concentrations plasmatiques de topiramate.

**Personnes âgées :** Chez les personnes âgées, la clairance plasmatique du topiramate n'est pas modifiée dans la mesure où elles ne présentent pas de maladie rénale sous-jacente.

**Race, sexe et âge :** Bien qu'on n'ait pas réalisé de comparaison directe des paramètres pharmacocinétiques, l'analyse des données sur les concentrations plasmatiques provenant des études d'efficacité clinique a indiqué que la race, le sexe et l'âge ne semblent avoir aucun effet sur la clairance plasmatique du topiramate. De plus, si on se base sur les analyses regroupées, la race et le sexe ne semblent avoir aucun effet sur l'efficacité de topiramate.

**Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique d'une seule dose de 100 mg de topiramate oral a été évaluée chez des sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou grave (n = 5) et six sujets en santé, dont cinq ont été appariés sur le plan démographique aux cinq sujets atteints d'insuffisance hépatique. Les concentrations plasmatiques de topiramate dans le groupe atteint d'insuffisance hépatique a augmenté ( $C_{max}$  : 28,9 % et  $ASC_{(0-\infty)}$  : 29,2 %) par rapport à ce qui a été observé chez les sujets en santé en raison d'une diminution approximative de 26 % de la clairance plasmatique du topiramate oral. La diminution de la clairance plasmatique du topiramate oral était principalement attribuable à une diminution de 49 % de la clairance rénale. On ignore pourquoi la clairance rénale était diminuée chez les insuffisants hépatiques. Par conséquent, le topiramate doit être administré avec prudence aux insuffisants hépatiques

(voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Patients atteints de maladie hépatique**).

**Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique d'une seule dose de 100 mg de topiramate oral a été évaluée chez des sujets atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave (sept patients par groupe) et a été comparée à celle de sept sujets ayant une fonction rénale normale, appariés sur le plan démographique. Par comparaison avec les sujets normaux, les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée et les sujets atteints d'insuffisance rénale grave présentaient des réductions de la clairance plasmatique globale du topiramate oral de 42 et 54 % respectivement. Les valeurs respectives de la clairance rénale ont diminué de 54 % et de 77 %. Il en a résulté une augmentation de l'exposition plasmatique moyenne (ASC) par un facteur de 1,9 chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et de 2,2 chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. À l'état d'équilibre, on peut prévoir, dans l'ensemble, une ASC plasmatique de topiramate plus élevée pour une dose donnée chez les insuffisants rénaux que chez les patients présentant une fonction rénale normale. De plus, le temps requis pour atteindre l'état d'équilibre est plus long chez ces patients pour chaque dose. Il est donc recommandé d'administrer la moitié de la dose de départ ou de maintien habituelle chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Patients atteints d'insuffisance rénale**).

**Hémodialyse :** On élimine efficacement le topiramate du plasma par hémodialyse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients sous hémodialyse**).

## STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température de 15 à 30 °C, à l'abri de l'humidité.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

	COMPRIMÉS GD-TOPIRAMATE		
Présentation	25 mg	100 mg	200 mg
Présentation	Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, portant la lettre « E » gravée sur un côté et le chiffre « 22 » gravé sur l'autre	Comprimé pelliculé jaune foncé, rond, biconvexe, à bords biseautés, portant la lettre « E » gravée sur un côté et le chiffre « 23 » gravé sur l'autre	Comprimé pelliculé rose, rond, biconvexe, à bords biseautés, portant la lettre « E » gravée sur un côté et le chiffre « 24 » gravé sur l'autre

<b>Description</b>	Topiramate, 25 mg (cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon pré-gélatinisé, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, hypromellose 3cP, hypromellose 6cP, polyéthylène glycol 400, dioxyde de titane et polysorbate 80)	Topiramate, 100 mg (cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon pré-gélatinisé, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, hypromellose 3cP, hypromellose 6cP, polyéthylène glycol 400, dioxyde de titane, polysorbate 80 et oxyde de fer jaune)	Topiramate, 200 mg (cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon pré-gélatinisé, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, hypromellose 3cP, hypromellose 6cP, polyéthylène glycol 400, dioxyde de titane, polysorbate 80 et oxyde de fer rouge)
<b>Composition</b>	Flacon de PEHD de 60 comprimés	Flacon de PEHD de 60 comprimés	Flacon de PEHD de 60 comprimés

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

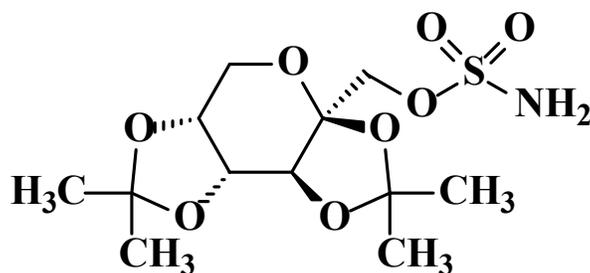
Dénomination commune : topiramate

Nom chimique : sulfamate du 2,3:4,5-bis-*O*-(1-méthyléthylidène)- $\beta$ -D-fructopyranose

Formule moléculaire : C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>S

Masse moléculaire : 339,36 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le topiramate est une poudre cristalline blanche au goût amer. Le topiramate est le plus soluble dans des solutions renfermant de l'hydroxyde de sodium ou du phosphate de sodium avec pH de 9 à 10. Il est franchement soluble dans l'acétone, le chloroforme, le diméthylsulfoxyde et l'éthanol. Sa solubilité dans l'eau est de 9,8 mg/mL. Sa solution saturée a un pH de 6,3.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité des comprimés de topiramate à 100 mg

Chez 35 hommes volontaires bien portants et d'âge adulte soumis à un jeûne, on a procédé à une étude comparative de la biodisponibilité d'une seule dose de 100 mg du produit évalué – les comprimés GD-topiramate de GenMed, division de Pfizer Canada Inc. – et de 100 mg du produit de référence – les comprimés Topamax<sup>†</sup> de Janssen-Ortho Inc., Canada. Il s'agissait d'une étude ouverte, croisée avec double permutation et à répartition aléatoire.

#### Synthèse des données comparatives de biodisponibilité des comprimés de topiramate à 100 mg

Topiramate (1 × 100 mg) Données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	GD-topiramate (produit évalué)*	TOPAMAX <sup>†</sup> (produit de référence)	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>#</sup>	Intervalle de confiance à 90 % <sup>#</sup>
ASC <sub>0-72</sub> (h•µg/mL)	92,90 93,58 (12,29)	93,16 94,41 (16,37)	99,72	96,50 – 103,05
ASC <sub>1</sub> (h• µg/mL)	133,48 135,00 (15,42)	134,96 136,97 (17,34)	98,90	96,48 – 101,39
C <sub>max</sub> (µg/mL)	3,01 3,04 (14,17)	2,98 3,01 (14,68)	101,15	97,72 – 104,69
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,90 (63,92)	2,46 (48,89)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	68,07 (19,12)	68,23 (15,78)		

\* Comprimés de topiramate à 100 mg de GenMed, division de Pfizer Canada Inc.

<sup>†</sup> Les comprimés Topamax à 100 mg (fabriqués par Janssen-Ortho Inc.) ont été achetés au Canada.

<sup>§</sup> Moyenne (CV%) seulement

<sup>#</sup> D'après l'estimation de la moyenne (méthode des moindres carrés)

## **Études comparatives de biodisponibilité des comprimés de topiramate à 200 mg**

Chez 26 hommes volontaires bien portants et d'âge adulte soumis à un jeûne, on a procédé à une étude comparative de la biodisponibilité d'une seule dose de 200 mg du produit évalué – les comprimés GD-topiramate de GenMed, division de Pfizer Canada Inc. – et de 200 mg du produit de référence – les comprimés Topamax\* de Janssen-Ortho Inc., Canada. Il s'agissait d'une étude ouverte, croisée avec double permutation et à répartition aléatoire.

### **Synthèse des données comparatives de biodisponibilité des comprimés de topiramate à 200 mg**

Topiramate (1 × 200 mg) Données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
<b>Paramètre</b>	<b>GD-topiramate (produit évalué)*</b>	<b>Topamax<sup>†</sup> (produit de référence)</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)<sup>#</sup></b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %<sup>#</sup></b>
ASC <sub>0-72</sub> (h•µg/mL)	161,85 163,888 (14,97)	154,88 156,440 (14,47)	104,50	101,75-107,31
ASC <sub>1</sub> (h•µg/mL)	206,13 209,769 (17,78)	197,21 199,903 (17,64)	104,52	101,59 – 107,54
C <sub>max</sub> (µg/mL)	5,52 5,599 (14,71)	5,53 5,622 (18,47)	99,84	94,51 – 105,46
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,12 (52,24)	2,27 (68,74)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	47,56 (21,79)	48,15 (38,91)		

\* Comprimés de topiramate à 200 mg de GenMed, division de Pfizer Canada Inc.

† Les comprimés Topamax à 200 mg (fabriqués par Janssen-Ortho Inc.) ont été achetés au Canada.

§ Moyenne (CV%) seulement

# D'après l'estimation de la moyenne (méthode des moindres carrés)

## ÉPILEPSIE

### **Essais contrôlés sur la monothérapie**

L'efficacité du topiramate en monothérapie chez les adultes et les enfants âgés de six ans ou plus atteints d'une épilepsie de diagnostic récent a été établie dans le cadre d'un essai multicentrique, randomisé, à double insu et à groupes parallèles comparant l'innocuité et l'efficacité de deux doses de topiramate en monothérapie pour le traitement de l'épilepsie récemment diagnostiquée ou l'épilepsie récurrente.

L'essai a été mené auprès de 487 patients âgés de six à 83 ans atteints d'une épilepsie de diagnostic récent (à début focal ou à crises généralisées) ou d'une épilepsie qui a récidivé alors qu'ils ne prenaient aucun agent antiépileptique. Les patients qui avaient eu une ou deux crises bien documentées au cours des trois mois de la phase rétrospective au départ ont été admis à l'essai et ont reçu 25 mg/jour de topiramate pendant sept jours sans insu. Avant la randomisation, les patients ont dû interrompre tout traitement antiépileptique employé de façon temporaire ou en cas d'urgence. Après cette phase, les patients ont été randomisés dans deux groupes : topiramate à 50 mg/jour ou topiramate à 400 mg/jour. Les patients ont continué dans la phase à double insu jusqu'à ce qu'ils aient présenté une première crise épileptique à début focal ou crise tonico-clonique généralisée, ou jusqu'à la fin de la phase à double insu six mois après la randomisation du dernier sujet, ou encore jusqu'au retrait pour des raisons spécifiées au protocole. L'évaluation principale d'efficacité visait à comparer dans les groupes recevant le topiramate le temps écoulé avant la survenue d'une crise épileptique à début focal ou d'une crise tonico-clonique généralisée au cours de la phase à double insu. Des comparaisons sur la courbe de survie de Kaplan-Meier entre le temps passé avant l'apparition de la première crise épileptique ont démontré que le topiramate à 400 mg/jour était plus bénéfique que le topiramate à 50 mg/jour ( $p = 0,0002$ , test Mantel-Haenzel). La séparation entre les deux groupes favorisant le groupe à dose plus élevée s'est produite au début de la phase d'ajustement posologique et a été statistiquement significative à partir de deux semaines après la randomisation ( $p = 0,046$ ) lorsque, en suivant le schéma d'ajustement hebdomadaire, les sujets dans le groupe à dose plus élevée ont atteint une dose maximale de topiramate de 100 mg/jour. Le groupe à dose élevée a également été supérieur au groupe à dose plus faible en ce qui concerne la proportion de sujets qui n'ont présenté aucune crise épileptique, d'après les estimations Kaplan-Meier, pendant au moins six mois de traitement (82,9 p/r à 71,4 %;  $p = 0,005$ ) et pendant au moins un an de traitement (75,7 p/r à 58,8 %;  $p = 0,001$ ). Le rapport des taux de risque pour le délai d'apparition d'une première crise a été de 0,516 (intervalle de confiance à 95 % : 0,364 à 0,733). Les effets du traitement en ce qui concerne le délai d'apparition de la première crise concordaient entre les différents sous-groupes de sujets définis selon l'âge, le sexe, la région géographique, le poids corporel au début de l'essai, le type de crise au début de l'essai, le temps depuis le diagnostic et l'emploi d'antiépileptiques au début de l'essai.

### **Essais contrôlés sur le traitement adjuvant chez des adultes présentant des crises épileptiques à début focal**

Les résultats d'essais cliniques ont établi l'efficacité du topiramate comme traitement adjuvant chez les patients adultes présentant des crises partielles réfractaires avec ou sans

crises généralisées secondaires. Six études multicentriques, randomisées, à double insu et contrôlées par placebo ont été réalisées auprès de patients externes. Les patients des six études étaient autorisés à prendre un maximum de deux agents antiépileptiques en plus du topiramate (doses cibles de 200, 400, 600, 800 et 1 000 mg/jour) ou un placebo.

Dans ces six études, le principal critère d'efficacité a été la baisse de la fréquence des crises par rapport à la fréquence initiale pendant toute la phase à double insu; le taux des répondeurs (patients présentant une baisse d'au moins 50 % de la fréquence des crises) a également été calculé. Le tableau 2.1 présente les baisses médianes de la fréquence des crises, exprimées en pourcentages, et les taux de répondeurs par groupe de traitement pour chaque étude.

**Tableau 2.1 : Baisses médianes de la fréquence des crises, exprimées en pourcentage, et taux de répondeurs dans six études à double insu contrôlées par placebo réalisées avec le topiramate comme traitement adjuvant chez des adultes présentant des crises épileptiques à début focal**

Protocole	Résultats d'efficacité	Placebo	Posologie cible du topiramate (mg/jour)				
			200	400	600	800	1000
YD	n	45	45	45	46	--	--
	Baisse médiane (%)	13,1	29,6 <sup>a</sup>	47,8 <sup>c</sup>	44,7 <sup>d</sup>	--	--
	Taux de répondeurs (%)	18	27	47 <sup>b</sup>	46 <sup>b</sup>	--	--
YE	n	47	--	--	48	48	47
	Baisse médiane (%)	1,2	--	--	40,7 <sup>d</sup>	41,0 <sup>d</sup>	37,5 <sup>d</sup>
	Taux de répondeurs (%)	9	--	--	44 <sup>d</sup>	40 <sup>c</sup>	38 <sup>c</sup>
Y1	n	24	--	23	--	--	--
	Baisse médiane (%)	1,1	--	40,7 <sup>a</sup>	--	--	--
	Taux de répondeurs (%)	8	--	35 <sup>b</sup>	--	--	--
Y2	n	30	--	--	30	--	--
	Baisse médiane (%)	-12,2	--	--	46,4 <sup>c</sup>	--	--
	Taux de répondeurs (%)	10	--	--	47 <sup>c</sup>	--	--
Y3	n	28	--	--	--	28	--
	Baisse médiane (%)	-17,8	--	--	--	35,8 <sup>c</sup>	--
	Taux de répondeurs (%)	0	--	--	--	43 <sup>c</sup>	--
YF/YG	n	42	--	--	--	--	167
	Baisse médiane (%)	1,2	--	--	--	--	50,8 <sup>d</sup>
	Taux de répondeurs (%)	19	--	--	--	--	52 <sup>d</sup>

Comparaisons avec le placebo : <sup>a</sup>  $p > 0,05$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>c</sup>  $p \leq 0,01$ ; <sup>d</sup>  $p \leq 0,001$

Dans les six études d'efficacité chez des adultes, 232 des 527 patients recevant du topiramate (44 %) ont répondu au traitement avec une baisse d'au moins 50 % des crises pendant la phase à double insu; par comparaison, seulement 25 des 216 sujets recevant un placebo (12 %) ont montré le même niveau de réponse. Quand la réponse au traitement était définie de façon plus rigoureuse, comme une baisse de la fréquence des crises de 75 % ou plus pendant le traitement à double insu par rapport à la fréquence initiale, 111

des 527 patients recevant du topiramate (21 %) dans les groupes recevant 200 à 1 000 mg/jour, mais seulement 8 des 216 sujets recevant le placebo (4 %), ont montré ce niveau d'efficacité. De plus, l'absence de toute crise a été obtenue chez 24 patients traités par le topiramate (5 %) par rapport à 0 % dans le groupe recevant le placebo ( $p \leq 0,01$ ). Aux posologies cibles de 400 mg/jour et plus, le pourcentage de répondeurs au traitement était statistiquement plus élevé pour les patients recevant le topiramate que pour ceux recevant le placebo.

Les analyses regroupées des taux de crises épileptiques généralisées secondaires pour tous les patients qui présentaient ce type de crises pendant les études révèlent des baisses statistiquement significatives dans les groupes recevant du topiramate par comparaison avec ceux recevant un placebo. La baisse médiane de la fréquence des crises épileptiques généralisées a été de 57 % pour les patients recevant du topiramate par comparaison avec -4 % pour les sujets recevant un placebo. Parmi les 198 sujets traités par le topiramate, 109 (55 %) ont présenté une baisse d'au moins 50 % de la fréquence des crises généralisées par comparaison avec 24 (27 %) des 88 recevant le placebo.

Dans les études cliniques originales, le processus d'individualisation de la posologie commençait avec 100 mg/jour pendant la première semaine, 100 mg 2 f.p.j. la deuxième semaine et 200 mg 2 f.p.j. la troisième semaine. Dans une étude à double insu de 12 semaines, cette approche a été comparée avec un schéma moins rapide d'individualisation de la posologie commençant avec 50 mg/jour. Il y avait nettement moins de manifestations indésirables entraînant l'arrêt du traitement ou l'ajustement de la posologie dans ce dernier cas. Les baisses de la fréquence des crises étaient comparables entre ces groupes à tous les intervalles où elles ont été mesurées.

### **Essais contrôlés sur le traitement adjuvant chez des enfants atteints de crises épileptiques à début focal**

L'efficacité du topiramate en tant que traitement adjuvant chez des enfants présentant des crises à début focal a été établie par un essai multicentrique randomisé, à double insu, contrôlé par placebo, comparant le topiramate à un placebo chez des patients ayant des antécédents de crises partielles avec ou sans crises généralisées secondaires.

Dans cette étude, les patients pouvaient prendre un maximum de deux médicaments antiépileptiques en plus du topiramate ou du placebo. Pendant une phase initiale de huit semaines, les patients ont été stabilisés à une posologie optimale de leurs antiépileptiques concomitants. On a inclus des patients ayant souffert d'au moins six crises partielles, avec ou sans crises généralisées secondaires, pendant la phase initiale.

Après la randomisation, les patients ont commencé la phase de traitement à double insu. Dans un premier temps, on leur a donné le médicament actif à raison de 25 ou 50 mg par jour. Ensuite, on a augmenté la dose par paliers de 25 à 150 mg par jour toutes les deux semaines jusqu'à concurrence de 125, 175, 225 ou 400 mg/jour, posologie déterminée selon le poids du patient pour obtenir l'équivalent de 6 mg/kg par jour. Après cet ajustement, les patients ont commencé une période de stabilisation de huit semaines.

Pendant toute la phase à double insu, on a mesuré l'incidence des crises par rapport à la période initiale. On a également déterminé le taux médian de diminution des crises et le taux de répondeurs (fraction des patients ayant connu une diminution d'au moins 50 %). Les résultats principaux sont présentés au tableau 2.2.

**Tableau 2.2 : Baisse médianes de la fréquence des crises, exprimées en pourcentage, et taux de répondeurs dans une étude à double insu contrôlée par placebo réalisée avec le topiramate comme traitement adjuvant chez des enfants présentant des crises épileptiques à début focal**

Protocole	Résultats d'efficacité	Posologie cible du topiramate		
		Placebo	6 mg/kg/jour*	Valeur de <i>p</i>
YP	n	45	41	
	Baisse médiane (%)	10,5	33,1	0,034
	Taux de répondeurs (%)	20	39	0,08

\* Pour le protocole YP, les doses cibles (< 9,3 mg/kg/jour) ont été déterminées d'après le poids du sujet afin d'obtenir une dose approximative de 6 mg/kg/jour; ces doses correspondaient à des doses quotidiennes de 125, 175, 225 et 400 mg.

Quarante patients ayant reçu du topiramate pendant l'étude à double insu ont continué le traitement par le topiramate au cours de l'étude ouverte. Cette dernière étude permettait d'augmenter les doses en cas de besoin. Le taux de répondeurs a augmenté à 53 % pour une dose moyenne médiane de 7,5 mg/kg/jour.

### **Données cliniques additionnelles sur le traitement adjuvant**

Des données d'essais randomisés contrôlés par placebo et à double insu permettent de démontrer l'efficacité thérapeutique du topiramate en tant que traitement adjuvant chez des adultes et chez un nombre restreint d'enfants dans le cas des crises tonico-cloniques généralisées primaires et des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

Dans les essais cliniques sur l'épilepsie qui ont inclus environ 1 300 patients, les posologies quotidiennes ont été réduites, selon le besoin, par paliers de 50 à 100 mg/jour chez les adultes à intervalles d'une semaine et sur une période allant de 2 à 8 semaines chez les enfants; le passage à un nouvel antiépileptique a été permis lorsque l'état clinique l'exigeait.

## **PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE**

### **Essais contrôlés du traitement prophylactique de la migraine**

Les résultats de deux essais cliniques multicentriques randomisés en groupes parallèles et contrôlés par placebo à double insu, établissent l'efficacité du topiramate dans le traitement prophylactique de la migraine. Ces deux essais de conception identique recrutaient des patients ayant des antécédents de migraine, avec ou sans aura, depuis six mois au moins, selon les critères diagnostiques de l'International Headache Society. Étaient exclus les patients ayant des antécédents de céphalées vasculaires de Horton ou de céphalées migraineuses basilaires, ophtalmoplégiques, hémiplegiques ou transformées.

Les patients devaient avoir passé une période sans médicament préventif de la migraine, quel qu'il soit, avant de commencer la phase initiale.

Les patients ayant eu 3 à 12 périodes de migraine (une période de migraine étant définie comme une céphalée migraineuse commençant et s'arrêtant, ou récidivant, dans un intervalle de 24 heures) au cours des quatre semaines de la phase initiale ont été randomisés de façon égale en quatre groupes (50 mg/jour, 100 mg/jour ou 200 mg/jour de topiramate et placebo) et traités pendant 26 semaines au total (période d'ajustement de huit semaines et période d'entretien de 18 semaines). Le traitement a commencé à la dose de 25 mg/jour pendant une semaine, suivie chaque semaine d'une augmentation quotidienne par paliers de 25 mg jusqu'à la dose cible ou la dose maximum tolérée (administrée en deux prises par jour). Jusqu'à deux diminutions de dose étaient autorisées après la deuxième semaine de traitement durant la phase à double insu en cas de problème de tolérance inacceptable. Des médicaments d'appoint étaient autorisés au besoin pour le traitement aigu de céphalées ou de symptômes associés à la migraine.

L'efficacité du traitement a été évaluée selon la réduction de la fréquence des céphalées migraineuses, telle que mesurée par le changement du nombre de périodes de migraine sur quatre semaines entre la phase initiale et le traitement à double insu dans chaque groupe topiramate par rapport au groupe placebo.

Dans la première étude, 469 patients au total (416 femmes et 53 hommes) âgés de 13 à 70 ans ont été randomisés et ont fourni des données d'efficacité. Deux cent soixante-cinq patients ont terminé la phase à double insu de 26 semaines. Les doses quotidiennes moyennes médianes étaient de 47,8 mg/jour, 88,3 mg/jour et 132,1 mg/jour, respectivement, pour les groupes à doses cibles de 50, 100 et 200 mg/jour de topiramate.

La fréquence moyenne initiale de céphalées migraineuses était de 5,5 migraines/28 jours approximativement, et était comparable d'un groupe de traitement à l'autre. Les changements de fréquence moyenne de céphalées migraineuses sur quatre semaines, du début à la phase à double insu étaient -1,3, -2,1 et -2,2, respectivement, dans les groupes 50, 100 et 200 mg/jour de topiramate, contre -0,8 dans le groupe placebo (voir la figure 2.1). Les différences entre les groupes 100 et 200 mg/jour de topiramate et le groupe placebo étaient statistiquement significatives ( $p < 0,001$  pour les deux comparaisons; intervalles de confiance c. placebo : 100 mg/jour de topiramate [-1,93, -0,55], 200 mg/jour de topiramate [-2,04, -0,62]). Les changements de fréquence des migraines représentent des diminutions médianes de 31 %, 53 % et 55 %, respectivement, dans les groupes 50, 100 et 200 mg/jour de topiramate, contre 21 % dans le groupe placebo.

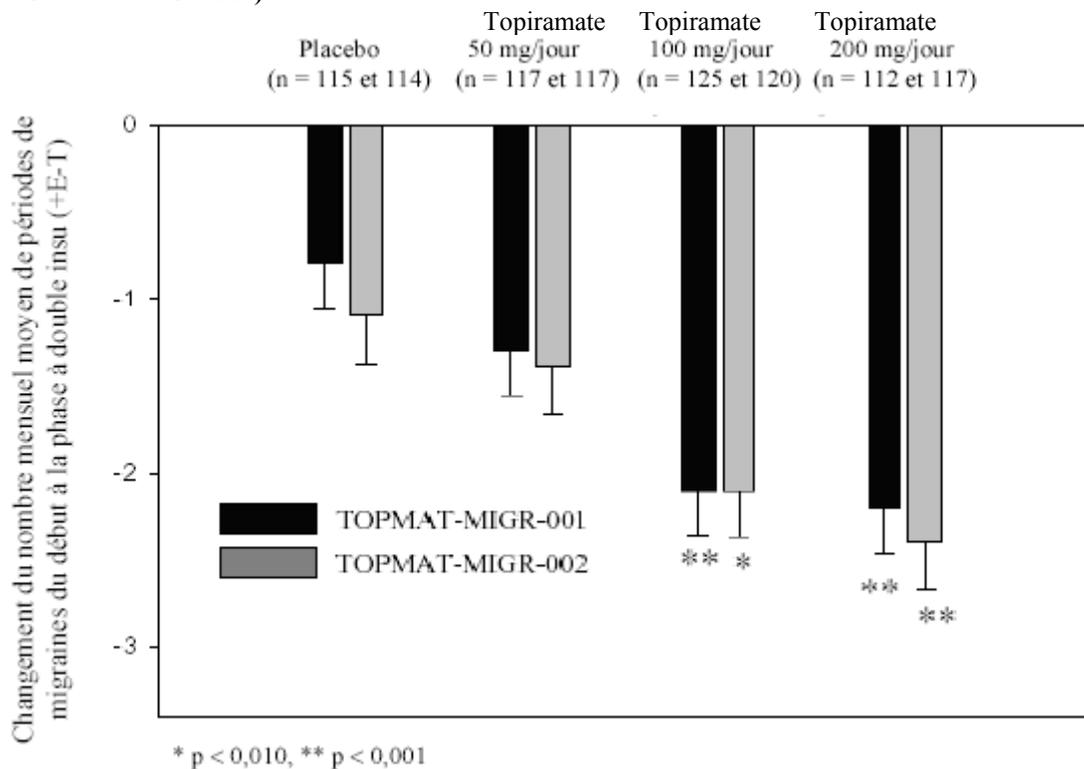
Dans la deuxième étude, 468 patients au total (406 femmes, 62 hommes) âgés de 12 à 65 ans, ont été randomisés et ont fourni des données d'efficacité. Deux cent cinquante-cinq patients ont terminé la phase à double insu de 26 semaines. Les doses quotidiennes moyennes médianes étaient de 46,5 mg/jour, 85,6 mg/jour et 150,2 mg/jour, respectivement, pour les groupes à doses cibles de 50, 100 et 200 mg/jour de topiramate.

La fréquence moyenne initiale de céphalées migraineuses était de 5,5 migraines/28 jours approximativement, et était comparable d'un groupe de traitement à l'autre. Les changements de fréquence moyenne de périodes de céphalées migraineuses sur quatre semaines, du début à la phase à double insu étaient -1,4, -2,1 et -2,4 respectivement dans les groupes 50, 100 et 200 mg/jour de topiramate, contre -1,1 dans le groupe placebo (voir la figure 2.1). Les différences entre les groupes 100 et 200 mg/jour de topiramate et le groupe placebo étaient statistiquement significatives ( $p = 0,008$  et  $p < 0,001$ , respectivement; intervalles de confiance contre placebo : 100 mg /jour de topiramate [-1,76, -0,27], 200 mg/jour de topiramate [-2,06, -0,57]). Les changements de fréquence des migraines représentent des diminutions médianes de 35 %, 49 % et 48 %, respectivement, dans les groupes 50, 100 et 200 mg/jour de topiramate, contre 19 % dans le groupe placebo.

Dans les deux études, on n'a noté aucune différence notable dans l'effet du traitement entre les sous-groupes d'âge, de sexe ou de race.

Dans les essais cliniques portant sur la prévention de la migraine, qui ont inclus environ 900 patients, les posologies quotidiennes ont été réduites, selon le besoin, par paliers de 25 à 50 mg/jour à intervalles d'une semaine chez les adultes recevant du topiramate à des doses allant jusqu'à 100 mg/jour.

**Figure 2.1 : Réduction de la fréquence des céphalées sur 4 semaines (études TOPMAT-MIGR-001 et TOPMAT-MIGR-002)**



Parmi les autres mesures d'efficacité des deux études, citons le taux de répondeurs, le taux de réponse cumulé, le changement du taux moyen mensuel de crises migraineuses,

le changement du taux moyen mensuel d'utilisation de médicaments d'appoint, le changement du nombre moyen des jours de migraine par mois et le délai d'action défini comme le premier mois de différence statistiquement significative entre chaque groupe de traitement par le topiramate et le groupe placebo concernant le paramètre d'efficacité primaire qui a été maintenue pendant le reste de la phase à double insu.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Études précliniques

#### *Études in vitro*

Les études électrophysiologiques et biochimiques sur des neurones mis en culture ont révélé trois propriétés qui peuvent contribuer à l'efficacité antiépileptique du topiramate. Les potentiels d'action produits à plusieurs reprises par une dépolarisation soutenue des neurones ont été bloqués par le topiramate d'une façon dépendante du temps, suggérant un blocage état-dépendant des canaux sodiques. Le topiramate a augmenté la fréquence à laquelle l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) activait les récepteurs GABA<sub>A</sub> et a développé la capacité du GABA à déclencher le passage d'ions chlorure dans les neurones, ce qui permet de penser que le topiramate potentialise l'activité de ce neurotransmetteur inhibiteur.

Étant donné que le profil antiépileptique du topiramate diffère de façon marquée de celui des benzodiazépines, il pourrait moduler un sous-type de récepteurs GABA<sub>A</sub> insensibles aux benzodiazépines. Le topiramate a inhibé la capacité du kaïnate à activer le sous-type kaïnate/AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxasole propionate) des récepteurs d'acides aminés excitateurs (glutamates), mais n'a pas eu d'effet apparent sur l'activité du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au niveau du sous-type NMDA de ces récepteurs. Ces effets du topiramate étaient proportionnels à la concentration pour une gamme allant de 1 à 200  $\mu$ M, l'activité minimale étant observée aux concentrations entre 1 et 10  $\mu$ M.

De plus, le topiramate inhibe certaines isoenzymes de l'anhydrase carbonique. Cet effet pharmacologique est beaucoup plus faible que celui de l'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique connu, et on ne pense pas que cet effet joue un rôle important dans l'activité antiépileptique du topiramate.

#### *Études in vivo*

##### Pharmacodynamie

Initialement, on a observé que le topiramate avait un effet anticonvulsivant dans le test de l'électrochoc maximal chez les souris. Des études ultérieures ont révélé que le topiramate était également hautement efficace dans ce même test réalisé chez les rats. Dans les deux espèces, l'activité anticonvulsivante était évidente dans les 30 minutes suivant l'administration orale, atteignait son pic entre une et six heures après l'administration de l'agent et tombait progressivement par la suite.

L'activité anticonvulsivante du topiramate chez les rongeurs a également été évaluée à l'aide de convulsivants chimiques (pentylènetétrazol, bicuculline, picrotoxine, strychnine) utilisés pour entraîner des convulsions cloniques ou toniques. L'activité du topiramate

dans l'inhibition des convulsions entraînées par des produits chimiques s'est révélée faible ou inexistante.

Le topiramate s'est révélé efficace pour inhiber les convulsions dans des modèles d'épilepsie héréditaire chez la souris et le rat, dans certains modèles animaux d'épilepsie d'embrasement et dans un modèle d'épilepsie déclenchée par un accident vasculaire cérébral chez le rat. Dans le modèle d'épilepsie héréditaire chez le rat épileptique spontané, le topiramate a inhibé les convulsions motrices cloniques et les crises du type absences, mises en évidence par les tracés de l'EEG.

La puissance du topiramate dans l'inhibition des convulsions entraînées au test de l'électrochoc maximal est similaire à celle de la phénytoïne et à celle de la carbamazépine, et nettement supérieure à celle du valproate. La  $DE_{50}$  orale du topiramate au moment de son activité de pointe était de 20 à 50 mg/kg chez les souris et de 5 à 15 mg/kg chez les rats.

Des études réalisées chez des souris recevant de façon concomitante du topiramate et de la carbamazépine ou du phénobarbital ont révélé une activité anticonvulsivante synergique alors que l'association avec la phénytoïne a entraîné une activité anticonvulsivante additive.

Une étude sur le développement possible d'une tolérance à l'effet anticonvulsivant n'a pas révélé de tolérance chez des rats recevant du topiramate par voie orale pendant 14 jours à des doses correspondant à deux fois la  $DE_{50}$ . Quand les souris ont reçu par voie orale, pendant cinq jours, des doses représentant quatre fois la  $DE_{50}$ , on a noté un certain degré de tolérance, léger mais significatif.

On a étudié les effets du topiramate sur la fonction du système nerveux central (SNC), en particulier l'activité réflexe et la coordination motrice. On a obtenu une mesure quantitative de l'atteinte du SNC en calculant la dose requise pour entraîner la disparition du réflexe de redressement chez soit 3 % ( $DT_3$ ), soit 50 % ( $DT_{50}$ ) des souris testées, ou la dose qui rendait 50 % ( $DT_{50}$ ) des souris ou des rats incapables de rester ambulatoires sur un cylindre ou une bobine en rotation. On a obtenu un indice de protection en calculant le rapport entre la  $DT_{50}$  et la  $DE_{50}$  dans le test de l'électrochoc maximal (ou entre la  $DT_3$  et la  $DE_{97}$ ). Les indices de protection obtenus pour le topiramate se comparaient favorablement aux indices obtenus pour les anticonvulsivants de référence, la phénytoïne, la carbamazépine, le valproate (divalproex) et le phénobarbital, en particulier chez les rats. Une évaluation des effets aigus chez les chiens a indiqué que l'atteinte de la fonction du SNC ne survenait qu'avec des doses plusieurs fois supérieures à la  $DE_{50}$  obtenue dans le test de l'électrochoc maximal chez les rats et les souris.

On a évalué les effets du topiramate sur le comportement général chez des souris, des rats et des chiens, à des doses allant de 10 à 1 000 mg/kg. Les effets liés à la dose chez les souris et les rats ont inclus une baisse de l'activité motrice spontanée, ainsi qu'une baisse de la tonicité corporelle et de l'activité respiratoire. Chez les chiens, des vomissements se sont produits chez l'un des trois chiens avec la dose de 100 mg/kg (p.o.); avec la dose de

500 mg/kg (p.o.), l'un des trois chiens a présenté une activité préconvulsive et un autre a présenté des convulsions. Le rétablissement était complet six heures après l'administration de l'agent. Administré par voie i.v. à des rats à des doses allant de 1 à 10 mg/kg, le topiramate n'a eu aucun effet sur l'activité à l'EEG, ni sur le pH cérébral, les réflexes spinaux ou la conduction neuromusculaire. Chez les souris, le topiramate administré à des doses de 30 mg/kg (p.o.) ou plus a prolongé la durée du sommeil causé par le pentobarbital, multipliant celle-ci par trois à huit selon la dose. Chez les rats prétraités avec le topiramate à raison de 60 mg/kg ou de 200 mg/kg (p.o.) une heure avant l'induction du sommeil avec l'éthanol, la durée du sommeil a été prolongée de 38 % et 54 %, respectivement. Le prétraitement de rats avec ces mêmes doses de topiramate administrées quatre heures avant l'induction du sommeil avec l'éthanol n'a pas entraîné de prolongation de la durée du sommeil.

Dans les études cardiovasculaires, le topiramate, administré par voie i.v. à des chiens anesthésiés à des doses s'élevant jusqu'à 10 mg/kg, a entraîné une légère augmentation de la tension artérielle, proportionnelle à la dose, qui était associée à une baisse légère de la fréquence cardiaque. On n'a pas noté d'effet sur les mesures électrocardiographiques avec ces doses. Le topiramate, administré à des rats spontanément hypertendus à des doses de 30 mg/kg i.p. et de 100 mg/kg p.o., a causé une réponse biphasique dans la tension artérielle moyenne, avec une augmentation passagère initiale suivie d'une baisse légère de la tension artérielle qui a persisté pendant une douzaine d'heures. Le topiramate, à des concentrations s'élevant jusqu'à 10  $\mu$ M, n'a pas entraîné d'effets significatifs au point de vue biologique sur le flux coronarien, la force de contraction ni le débit dans le cœur de cobaye isolé.

Dans les études gastro-intestinales, le topiramate à des concentrations s'élevant jusqu'à 100  $\mu$ M n'a pas eu d'effet sur la sécrétion d'acide gastrique basale ou stimulée par la pentagastrine dans des essais sur l'estomac de souris isolé. Le topiramate a faiblement inhibé la sécrétion d'acide gastrique chez les rats et les chiens.

On a évalué les effets du topiramate et de l'acétazolamide sur la fonction rénale en utilisant des rats anesthésiés au pentobarbital. Les deux agents ont été perfusés par voie i.v. à raison de 9 ou de 90  $\mu$ M/kg/h. À chaque dose, les deux composés ont entraîné des changements dans la fonction rénale, y compris une augmentation du débit urinaire, de la clairance des solutés et du pH urinaire. On a également observé une baisse de l'osmolalité urinaire, ainsi que des baisses du pH du sang artériel et de la concentration de bicarbonate dans le plasma. Les effets des deux niveaux posologiques de topiramate étaient similaires, bien que moins prononcés, à ceux de l'acétazolamide. La résistance vasculaire rénale, la fréquence cardiaque et le taux de filtration glomérulaire n'étaient pas différents des valeurs préthérapeutiques.

### Pharmacocinétique

Des études réalisées chez des rats et des chiens avec le topiramate marqué au  $^{14}$ C montrent que le topiramate est rapidement et largement absorbé après l'administration orale et que le topiramate sous forme inchangée représente le principal composant présent

dans le plasma pendant plusieurs heures suivant l'administration. La biodisponibilité absolue du topiramate est d'environ 100 % chez les rats et les rates.

Le topiramate se fixe peu aux protéines du plasma (9 à 17 %) chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe, mais il semble qu'il y ait un site de faible capacité de fixation de ce médicament au niveau des érythrocytes dans toutes les espèces étudiées. Les études réalisées chez les rats indiquent qu'après l'administration orale de topiramate marqué au  $^{14}\text{C}$ , la radioactivité totale ne s'accumule dans aucun tissu. Le topiramate traverse la barrière hématoencéphalique et les concentrations de radioactivité totale dans les tissus cérébraux correspondent à environ 40 % des concentrations plasmatiques six heures après une dose orale unique.

On a étudié le métabolisme du topiramate chez les souris, les rats, les lapins et les chiens. Les voies métaboliques, essentiellement l'hydroxylation ou l'hydrolyse des groupes isopropylidène et la conjugaison ultérieure, étaient qualitativement similaires dans toutes les espèces étudiées.

Dans toutes les espèces étudiées, la principale voie d'élimination du topiramate sous forme inchangée et de ses métabolites est le rein. Toutes les espèces ont excrété une proportion significative de la dose dans l'urine sous forme de topiramate inchangé; mais la proportion de métabolites excrétés avait tendance à être plus élevée chez les espèces présentant des demi-vies plasmatiques plus brèves.

## TOXICOLOGIE

Lors des études de toxicité aiguë et à long terme réalisées avec des souris, des rats, des chiens et des lapins, l'exposition au topiramate a été bien tolérée.

### Toxicité aiguë

**Tableau 2.3 : Études de toxicité aiguë réalisées avec le topiramate**

Espèce/souche	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux/ groupe M/F [âge]	Gamme posologique (mg/kg)	DL <sub>50</sub> estimée (mg/kg)
Souris		2/2 ou 5/5	1000 à 3375	M 2338
Cr1 : COBS CD®-1 (ICR)BR	Gavage	[6-8 semaines]		F 2915
Souris	i.p.	5/5 ou 2/2	500 à 1700	M 605
Cr1 : COBS CD®-1 (ICR)BR		[6-8 semaines]		F 710
Rat		5/5 ou 2/2	1500 à 4220	M 3745
Cr1 : COBS® (WI) BR	Gavage	[7-8 semaines]		F 2436
Rat	i.p.	5/5 ou 2/2	750 à 2550	M 1633
Cr1 : COBS® (WI)BR		[7-8 semaines]		F 1277
Chien beagle	p.o.	1/1 ou 2/2 [environ 1 an]	270 à 400	Pas de mortalité

## Toxicité chronique

**Tableau 2.4 : Études de toxicité avec des doses multiples**

Espèce/souche	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux/ groupe M/F [âge]	Posologie (mg/kg/jour)	Durée	Résultats
Rat Crl : CD® (SD) Mâle et femelle	Gavage	15/15	10, 90, 750	3 mois	Poids corporel moindre et gain de poids plus faible; signes relevant du SNC; diurèse avec hémococoncentration; poids des reins et du foie plus élevés avec hypertrophie des hépatocytes; hyperplasie urothéliale avec microcalculs (peu de femelles). Changements observés essentiellement avec les doses de 90 et 750 mg/kg/jour.
Rat Crl : CD® (SD) Mâle et femelle	Gavage	16/16 et 6/6 pendant le rétablisse- ment	10, 90, 750	3 mois plus période de rétablisse- ment de 4 semaines	Quelques effets légers (baisse du gain pondéral et taux plus faible de sodium urinaire) avec 10 mg/kg, la dose la plus faible testée, mais ils ne sont pas considérés comme ayant des conséquences au point de vue toxique. Les effets aux doses ≥ 90 mg/kg étaient similaires à ceux observés dans les autres études durant 3 et/ou 12 mois chez les rats. Rétablissement total sauf pour une plus grande consommation d'eau et l'hyperplasie de l'épithélium de transition de la vessie.
Rat Crl : COBS® (WI) Mâle et femelle	Orale (dans la nourriture)	25/25	10, 55, 300	12 mois	Poids corporel et gain pondéral plus faibles, et moindre rendement de l'alimentation (avec dose de 300 mg/kg/jour uniquement); paramètres des érythrocytes et triglycérides plus faibles; taux sériques plus élevés de chlorures et de cholestérol; poids des reins et du foie plus élevés avec hypertrophie des hépatocytes; hyperplasie urothéliale avec calculs rénaux; hyperplasie de l'épithélium gastrique. Seuls des changements du poids, des chlorures et de l'épithélium gastrique ont été observés avec 10 mg/kg/jour.

Espèce/souche	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux/groupe M/F [âge]	Posologie (mg/kg/jour)	Durée	Résultats
Rat CrI : COBS® (WI) Mâle et femelle	Orale (dans la nourriture)	26/23 traités 20/21 non traités	Mâle : > 300 Femelle : ≥ 450	11 mois plus périodes de rétablisse- ment de 4, 9 et 20 semaines	Gain pondéral plus faible; taux de gastrine plus élevé et hyperplasie de l'épithélium gastrique. Pas d'effet sur les cellules gastriques du type entérochromaffines (souvent associées à la formation de tumeurs en présence de taux élevés de gastrine). Pendant la période de rétablissement, tous les changements étaient réversibles.
Chien/beagle Mâle et femelle	p.o.	4/4	10, 40, 150	3 mois	Gain pondéral, consommation et rendement alimentaires plus faibles; hémodilution; taux plus faibles de transaminases et de gravité spécifique urinaire; pH urinaire, taux sériques de phosphatases alcalines et de chlorures plus élevés; poids plus élevé du foie. Pas de changement morphologique significatif. Changements observés essentiellement avec les doses de 40 et de 150 mg/kg/jour uniquement.
Chien/beagle Mâle et femelle	p.o.	4/4	10, 30, 100	12 mois	Vomissements sporadiques à tous les niveaux posologiques. Gains de poids plus faible; hémodilution; pH urinaire et taux sériques de phosphatases alcalines et de chlorures plus élevés; poids plus élevé du foie. Pas de changement morphologique significatif. Seuls des vomissements et des taux plus élevés de phosphatases alcalines et de chlorures ont été observés avec des doses < 100 mg/kg/jour.

### **Effets toxiques sur la reproduction**

Le topiramate a eu des effets toxiques sélectifs sur le développement, y compris des effets tératogènes, aux doses thérapeutiques, chez des animaux appartenant à diverses espèces. Lorsque des doses orales de 20, 100 ou 500 mg/kg ont été administrées à des souris gravides durant la période d'organogenèse, l'incidence des malformations fœtales (principalement des anomalies craniofaciales) a été accrue à toutes les doses. La dose la plus faible est d'environ 0,2 fois la dose recommandée chez l'humain (400 mg/jour) en

mg/m<sup>2</sup>. À la dose de 500 mg/kg, on a observé une réduction du poids corporel et de l'ossification squelettique du fœtus, de même que du gain pondéral de la mère.

Dans le cadre d'études menées chez le rat (doses orales de 20, 100 et 500 mg/kg, ou 0,2, 2,5, 30 et 400 mg/kg), la fréquence des malformations des membres (ectrodactylie, micromélie et amélie) était accrue chez les petits des rates ayant reçu 400 mg/kg (10 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>) ou plus durant la période d'organogenèse de la grossesse. Une embryotoxicité (réduction du poids fœtal, augmentation de l'incidence des variations structurales) a été observée à des doses aussi faibles que 20 mg/kg (0,5 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>). Des signes cliniques de toxicité maternelle ont été observés à 400 mg/kg ou plus, et le gain pondéral de la mère a été réduit durant l'administration d'une dose de 100 mg/kg ou plus.

Dans le cadre d'études menées chez le lapin (20, 60 et 180 mg/kg ou 10, 35 et 120 mg/kg par voie orale durant l'organogenèse), la mortalité embryofœtale était accrue à la dose de 35 mg/kg (deux fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>) ou plus, et des effets tératogènes (principalement des malformations costales et vertébrales) ont été observés à la dose de 120 mg/kg (six fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>). Des signes de toxicité chez les mères (diminution du gain pondéral, signes cliniques et/ou mortalité) ont été observés aux doses de 35 mg/kg et plus.

Lorsque les rates ont été traitées durant la dernière partie de la gestation et durant l'allaitement (0,2, 4, 20 et 100 mg/kg ou 2, 20 et 200 mg/kg), on a noté une diminution de la viabilité des petits et un retard dans leur développement à la dose de 200 mg/kg (cinq fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>) et des réductions du gain pondéral avant et/ou après le sevrage aux doses de 2 mg/kg (0,05 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>) et plus. La toxicité maternelle (diminution du gain pondéral, signes cliniques) était évidente aux doses de 100 mg/kg et plus.

Dans le cadre d'une étude sur le développement des embryons et des fœtus de rats qui comportait un volet postnatal (0,2, 2,5, 30 ou 400 mg/kg administrés durant l'organogenèse; voir ci-dessus), les petits ont présenté un retard de développement à la dose de 400 mg/kg (dix fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>) et une réduction persistante du gain pondéral aux doses de 30 mg/kg (une fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>) ou plus.

### **Carcinogénèse**

Des tumeurs d'origine musculaire lisse ont été observées dans la vessie, mais uniquement chez la souris (ayant reçu des doses orales s'élevant jusqu'à 300 mg/kg pendant 21 mois) et semblent être réservées à cette espèce. Comme il n'existe pas d'équivalent chez l'être humain, ces tumeurs n'ont pas été considérées comme étant pertinentes au point de vue clinique. Aucun résultat similaire n'a été observé dans l'étude de carcinogénicité chez le rat (ayant reçu des doses orales s'élevant jusqu'à 120 mg/kg/jour pendant 24 mois).

### **Mutagenèse**

Dans une série de tests de mutagénicité in vitro et in vivo, le topiramate n'a pas présenté de potentiel génotoxique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46:1684-1696.
2. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E. et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996; 5(3):217-24.
3. Wilensky AJ, Ojemann LM, Chmelir T, et al. Topiramate pharmacokinetics in epileptic patients receiving carbamazepine. *Epilepsia* 1989; 30(5):645-646.
4. Marchyanoff BE, Marchgul BL. Topiramate. *Drugs of the Future* 1989; 14(4):342-344.
5. Tanabe K, Wang Y, Kimishima K. Anticonvulsant activities and properties of topiramate. *J Yonago Medical Assoc* 1991; 42(6):330-346.
6. Shank RP, Vaught JL, Raffa RB, Marchyanoff BE. Investigation of the mechanism of topiramate's anticonvulsant activity. *Epilepsia* 1991; 32:7-8.
7. Edmonds HL, Jiang D, Zhang YP, Shank RP. Topiramate as a neuroprotectant and anticonvulsant in post-ischemic injury. *Epilepsia*, December 6-9, 1992; 33:118-119.
8. Privitera M, Fincham R, Penny J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800- and 1,000- mg daily dosages. *Neurology* 1996;46:1678-1683.
9. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996;37:539-543.
10. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37:763-768.
11. Reife RA. Topiramate: a novel antiepileptic agent. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, and Thomas D (eds), *The Treatment of Epilepsy*. Cambridge, MA: Blackwell Science Ltd.; 1996:1-11.
12. Glauser TA. Topiramate. *Seminars in Pediatric Neurology* 1997; 4(1):34-42.
13. Elterman RD, Glauser RA, Wyllie E, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children (Study YP). *Neurology* April 1999; 52(7): 1338-1344.

14. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in lennox-gastaut syndrome (Study YL). *Neurology* June 1999; 52(9):1882-1887.
15. Biton V, Montouris GD, Ritter R, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic (Study YTC). *Neurology* April 1999; 52(7):1330-1337.
16. Banta J, Hoffman K, Budenz D, Ceballos E, Greenfield D. Presumed topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 2001; 132(1):112-114.
17. Sen H, O'Halloran H, Lee W. Topiramate-induced acute myopia and retinal striae. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(5):775-777.
18. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, et al. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000; 41(9): 1167-1178.
19. Baker GA, Currie NG, Light MJ, Schneiderman JH. The effects of adjunctive topiramate therapy on seizure severity and health-related quality of life in patients with refractory epilepsy - a Canadian study. *Seizure* 2002; 11(1):6-15.
20. Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 2000; 41(8):977-980.
21. Ben-Menachem E, Smith U, Hellstrom K, et al. Predictors of weight loss in patients with epilepsy treated with topiramate. *AES Proceedings. Epilepsia* 2002; 43(7):220-221.
22. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs DJ. Topiramate in migraine prevention: Results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61:490-495.
23. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:965-973.
24. Diener H-C, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004; 251:943-950.
25. Monographie de TOPAMAX (comprimés de topiramate), Janssen-Ortho Inc., Canada, date de révision : 20 août 2012

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr GD-topiramate

Topiramate

Comprimés dosés à 25, 100 et 200 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de GD-topiramate pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

GD-topiramate a été prescrit pour vous ou votre enfant pour maîtriser l'épilepsie.

GD-topiramate peut aussi vous être prescrit pour la prévention des migraines si vous êtes adulte (plus de 18 ans), vous avez au moins quatre crises de migraine par mois et vous ne répondez pas au traitement aigu.

##### Les effets de ce médicament :

GD-topiramate agit sur des substances chimiques dans le cerveau responsables d'envoyer des signaux aux nerfs. GD-topiramate appartient à un groupe de médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous (ou votre enfant) ne devriez pas utiliser GD-topiramate si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez une réaction allergique (p. ex., éruption cutanée, urticaire) ou un effet secondaire sévère ou inhabituel quelconque.

Vous ne devez pas prendre GD-topiramate pour prévenir les crises de migraine si vous êtes enceinte ou si vous êtes en âge de procréer, mais que vous n'utilisez pas une méthode de contraception efficace.

**GD-topiramate ne devrait pas être utilisé pour :**

La prévention d'autres types de maux de tête, qui diffèrent des crises de migraine.

Le traitement aigu des migraines.

##### L'ingrédient médicamenteux :

Le topiramate

##### Les ingrédients non médicinaux importants :

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, hypromellose 3cP, hypromellose 6cP, dioxyde de titane, polyéthylène glycol 400 et polysorbate 80. En outre, les comprimés à 100 mg renferment de l'oxyde de fer jaune, et les comprimés à 200 mg, de l'oxyde de fer rouge.

##### La présentation :

Comprimés dosés à 25, 100 et 200 mg

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser GD-topiramate, indiquez à votre médecin ou à votre pharmacien :

- si vous conduisez un véhicule, si vous utilisez des machines, si vous réalisez des tâches dangereuses au cours de votre travail ou si vous faites quoi que ce soit dont la sécurité dépend de la vigilance;
- si vous (ou votre enfant) souffrez ou avez déjà souffert de calculs rénaux ou d'une maladie rénale. Votre médecin pourrait demander que vous (ou votre enfant) preniez plus de liquide pendant l'utilisation de ce médicament;
- si vous (ou votre enfant) souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie du foie;
- si vous (ou votre enfant) avez ou avez déjà eu une dépression, des troubles de l'humeur, ou encore, des pensées ou des comportements suicidaires;
- si vous (ou votre enfant) avez des antécédents d'acidose métabolique (acidité du sang trop élevée);
- si vous (ou votre enfant) avez des os fragiles, friables ou mous (ostéomalacie, ostéoporose, ostéopénie ou diminution de la densité osseuse);
- si vous (ou votre enfant) avez des problèmes aux yeux, en particulier le glaucome;
- si vous (ou votre enfant) faites de la diarrhée;
- si vous (ou votre enfant) prévoyez subir une intervention chirurgicale;

- si vous (ou votre enfant) avez ou avez eu des problèmes médicaux ou des allergies;
- **si vous allaitez;**
- si vous (ou votre enfant) prenez des médicaments qui ralentissent le système nerveux (des déprimeurs du système nerveux central);
- **si vous (ou votre enfant) prenez des contraceptifs oraux et des comprimés GD-topiramate, signalez tout changement à votre (son) cycle menstruel habituel (pertes sanguines entre les menstruations/tachetures) à votre médecin;**
- **si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;**
- si vous suivez un régime alimentaire cétogène (riche en graisses et faible en protéines et en sucre);
- si vous consommez régulièrement de l'alcool;
- si vous (ou votre enfant) avez un problème de croissance.

#### ÉPILEPSIE SEULEMENT

- **Si vous prenez GD-topiramate durant votre grossesse, votre bébé court un risque accru de malformations congénitales appelées fentes labiales et fentes palatines. Ces malformations peuvent commencer tôt durant la grossesse, avant même que vous sachiez que vous êtes enceinte.**
- **On observe aussi des fentes labiales et des fentes palatines chez des enfants dont la mère ne prend pas de médicaments et ne présente aucun autre facteur de risque.**
- **Il se peut que d'autres médicaments puissent traiter votre affection et posent un risque moins élevé de malformation congénitale.**
- **Toutes les femmes en âge de procréer qui doivent suivre un traitement anticonvulsivant doivent discuter avec leur professionnel de la santé de la possibilité de prendre un autre anticonvulsivant que GD-topiramate. Si c'est GD-topiramate que l'on décide de vous prescrire, vous devez employer une méthode de contraception efficace, à moins que vous ne prévoyiez devenir enceinte. Voyez avec votre médecin quelles sont les meilleures méthodes de contraception à employer durant un traitement par GD-topiramate.**
- **L'acidose métabolique peut être dangereuse pour votre bébé. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir si**

**GD-topiramate a causé une acidose métabolique durant votre grossesse.**

- **Avertissez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte pendant le traitement par GD-topiramate. Vous déciderez ensemble s'il convient de poursuivre le traitement durant votre grossesse.**

**Registre des grossesses : Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par GD-topiramate, parlez à votre médecin de l'inscription au North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Vous pouvez vous y inscrire en appelant au 1-888-233-2334. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements sur l'innocuité des médicaments antiépileptiques durant la grossesse. Pour en savoir davantage sur ce registre, vous pouvez consulter le site <http://www.massgeneral.org/aed/>.**

#### PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

Vous ne devez pas prendre GD-topiramate pour prévenir les crises de migraine si vous êtes enceinte ou si vous êtes en âge de procréer, mais que vous n'utilisez pas une méthode de contraception efficace.

Autres précautions :

GD-topiramate peut atténuer le niveau de vigilance chez certains sujets. Assurez-vous de bien savoir comment vous (ou votre enfant) réagissez à ce médicament avant de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou de faire quoi que ce soit dont la sécurité dépend de la vigilance. GD-topiramate peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux même en l'absence de saignements entre les menstruations. Par conséquent, des contraceptifs oraux renfermant au moins 30 µg d'estrogène devraient être utilisés. Des pensées suicidaires peuvent se manifester chez un nombre très limité de personnes.

**GD-topiramate peut accroître l'acidité de votre sang (acidose métabolique).** Si elle n'est pas traitée, l'acidose métabolique peut rendre les os fragiles ou mous (ostéoporose, ostéomalacie, ostéopénie), causer des calculs rénaux, ralentir la croissance chez les enfants et nuire à votre bébé si vous êtes enceinte. L'acidose métabolique ne s'accompagne pas nécessairement de symptômes.

Votre médecin peut vous faire passer une prise de sang pour mesurer l'acidité de votre sang avant votre traitement par GD-topiramate et régulièrement pendant le traitement. Dans de rares cas, des analyses de sang ont montré une légère augmentation de l'acidité. Dans bien des cas, il n'y a aucun symptôme associé à cette augmentation d'acidité, mais certains patients peuvent présenter des symptômes, comme l'accélération de la fréquence respiratoire, un manque d'énergie persistant et une perte d'appétit. Certaines personnes peuvent présenter des symptômes plus graves comme des troubles cardiaques, une confusion mentale ou une conscience diminuée.

**N'arrêtez pas de prendre GD-topiramate avant d'en parler à un professionnel de la santé.**

L'arrêt du traitement par **GD-topiramate** peut causer des problèmes soudains, y compris des crises d'épilepsie.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous (ou votre enfant) prenez, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance ou tout supplément nutritionnel. Il est particulièrement important que votre médecin sache si vous (ou votre enfant) prenez de la digoxine, des contraceptifs oraux, du glyburide, du lithium, de la rispéridone, du diltiazem, ou un autre agent antiépileptique comme la phénytoïne, l'acide valproïque ou la carbamazépine.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

GD-topiramate se prend habituellement deux fois par jour, mais votre médecin peut le prescrire en une seule prise par jour, ou en dose plus forte ou plus faible.

Il ne faut jamais arrêter de prendre GD-topiramate, ni augmenter ou diminuer votre dose sans l'autorisation du médecin.

Avalez les comprimés avec une bonne quantité d'eau. Vous (ou votre enfant) pouvez prendre les comprimés avec ou sans nourriture. Il ne faut ni briser ni écraser les comprimés. Le mélange médicament-aliment doit être avalé

immédiatement, sans être mâché. Il ne doit pas être conservé pour une utilisation ultérieure.

Vérifiez toujours que vous avez suffisamment de comprimés en réserve pour ne pas vous trouver à court de médicament. Ne cessez pas brusquement de prendre ce médicament sans en parler d'abord avec votre médecin.

**ÉPILEPSIE**

Il est important que vous preniez GD-topiramate en suivant les instructions exactes de votre médecin. Votre médecin commencera par vous prescrire une dose faible qu'il augmentera progressivement jusqu'à obtention de la dose la plus faible qui maîtrise votre épilepsie (ou celle de votre enfant).

**Posologie habituelle :**

*GD-topiramate pris seul* : La posologie habituelle d'entretien pour les adultes et les enfants (de 6 ans ou plus) est de 100 à 400 mg/jour. GD-topiramate se prend généralement deux fois par jour.

*GD-topiramate pris en association avec d'autres agents antiépileptiques* : La posologie d'entretien habituelle chez l'adulte est de 200 à 400 mg/jour. Chez les enfants, la posologie est basée sur le poids corporel et se situe en général entre 5 et 9 mg/kg/jour.

GD-topiramate n'est pas indiqué chez les enfants de moins de deux ans.

**PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE**

Il est important de vous conformer aux instructions du médecin pour réduire le risque de migraine. Le médecin commencera le traitement par une dose de 25 mg à prendre le soir. Il augmentera ensuite la dose jusqu'au minimum nécessaire à la prévention des migraines.

**Posologie habituelle :**

Chez les adultes, la posologie habituelle est de 100 mg par jour. GD-topiramate se prend deux fois par jour (50 mg le matin et 50 mg le soir). Il se peut que le médecin vous prescrive une dose plus faible ou plus forte.

GD-topiramate n'est pas indiqué pour la prévention des crises migraineuses chez les patients de moins de 18 ans.

**Rappel : Ce médicament a été prescrit pour vous (ou votre enfant). N'en donnez à personne d'autre.**

**Surdose :**

**En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes. Apportez votre flacon de médicaments pour le montrer au médecin.**

**Dose oubliée :**

En cas d'oubli d'une dose, on doit la prendre dès qu'on y pense. Toutefois, si l'heure de la dose suivante approche, il faut omettre la dose oubliée et prendre (ou donner) la dose suivante au moment prévu. N'essayez pas de compenser la dose omise en doublant la quantité de médicament lors de la prise suivante.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Tous les médicaments peuvent avoir des effets indésirables. Indiquez à votre médecin ou à votre pharmacien tout signe ou symptôme inhabituel, qu'il figure sur la liste ou non.

Contactez immédiatement votre médecin ou allez à l'urgence si vous (ou votre enfant) éprouvez une détérioration soudaine de la vue, une vision trouble ou une douleur ou rougeur oculaire.

- GD-topiramate peut causer une diminution de la transpiration et une augmentation de la température corporelle (fièvre). Il faut surveiller les signes de fièvre et de diminution de la transpiration, en particulier chez les enfants, surtout quand il fait chaud. Certaines personnes qui présentent de tels signes doivent être hospitalisées. Assurez-vous d'augmenter et de maintenir l'apport de liquides que vous (ou votre enfant) prenez avant et pendant des activités telles que l'exercice physique et l'exposition à la chaleur. Appelez votre médecin immédiatement si vous (ou votre enfant) faites de la fièvre ou transpirez moins que la normale.
- Un taux élevé d'ammoniaque dans le sang peut nuire à vos activités mentales, vous rendre moins alerte, entraîner une sensation de fatigue ou causer des vomissements.
- La prise de GD-topiramate et d'acide valproïque peut causer une chute de la température du corps au-dessous de 35 °C (95 °F), une sensation de fatigue, de la confusion ou un coma.

- Buvez beaucoup de liquides lorsque vous prenez GD-topiramate pour diminuer votre risque d'avoir des calculs rénaux.
- Les effets secondaires le plus souvent signalés chez les adultes ont été : *troubles de la coordination, difficulté à se concentrer, ralentissement de la pensée, confusion et troubles de la mémoire, étourdissements, fatigue, picotements, maux de tête, infections des voies respiratoires supérieures (p. ex., rhume, bronchite) et somnolence*. Les effets suivants ont été signalés moins fréquemment : *agitation, baisse d'appétit, troubles de la parole (p. ex., hésitation ou difficulté à trouver les mots), dépression, labilité émotionnelle, troubles de la vue (p. ex., vision double), sautes d'humeur, nausées, altérations du goût, perte de poids ou calculs rénaux (qui peuvent se traduire par la présence de sang dans les urines ou par une douleur dans la région lombaire ou la région génitale)*. Chez les enfants, les effets secondaires suivants ont été associés à l'emploi de GD-topiramate : *difficulté à se concentrer, troubles de la mémoire, fatigue, somnolence, nervosité, baisse d'appétit, perte de poids, infections des voies respiratoires supérieures (p. ex., rhume, bronchite), maux de tête, fièvre, picotements et comportement agressif*.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Détérioration soudaine de la vue, vision trouble avec douleur ou rougeur oculaire			√

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins	
	Réaction allergique (peau rouge, urticaire, démangeaisons, gonflement des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge, difficulté à respirer, sifflement respiratoire, essoufflement, éruptions cutanées, cloques, douleur buccale ou oculaire)			√
	Diminution de la transpiration et augmentation de la température corporelle (fièvre)			√
	Pensées de suicide ou de comportement auto-destructeur		√	
Rares	Calculs rénaux (sang dans l'urine ou douleurs au bas du dos ou dans la région génitale)		√	

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins	
Très rares	Acidose métabolique (fatigue inexplicée, perte d'appétit, rythme cardiaque irrégulier et conscience altérée)		√	
	Confusion, troubles de la concentration, de l'attention, de la mémoire et/ou de la parole		√	
	Concentration élevée d'ammoniaque dans le sang; cela se produit lorsque le topiramate est pris avec un médicament appelé « acide valproïque » (vigilance réduite, fatigue, vomissements)		√	

Effets secondaires peu fréquents : de 1 à 10 cas signalés pour 1000 patients exposés  
 Effets secondaires rares : de 1 à moins de 10 cas signalés pour 10 000 patients exposés  
 Effets secondaires très rares : moins de 1 cas signalé pour 10 000 patients exposés

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de GD-topiramate, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

N'utilisez pas ce produit au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Conservez-le entre 15 et 30 °C dans un endroit sec.

Gardez ce médicament, comme tous les médicaments, dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
- par la poste au :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** *Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.pfizer.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, GenMed, division de Pfizer Canada inc., au :

1-800-463-6001

GenMed, division de Pfizer Canada inc., a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 4 avril 2013