

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrVAN-Topiramate

Comprimés de topiramate

25, 100 et 200 mg

Antiépileptique/Prophylaxie de la migraine

Vanc Pharmaceuticals Inc.
Unit-210, 2639 Viking Way
Richmond, BC V6V 3B7
www.vancpharm.com

Date of préparation: Le 10 août 2015

Numéro de contrôle de la soumission: 186085

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	20
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	38
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	48
SURDOSAGE	52
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	52
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	55
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	55
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	57
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	57
ESSAIS CLINIQUES	58
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	64
TOXICOLOGIE	68
RÉFÉRENCES	72
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	74

PrVAN-Topiramate

Comprimés de Topiramate
25, 100 et 200 mg

Antiépileptique/Prophylaxie de la migraine

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicamenteux
orale	comprimés 25 mg, 100 mg et 200 mg	croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydrate, macrogol, stéarate de magnésium ⁷ , cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé et dioxyde de titane. Les comprimés de 100 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune. Les comprimés de 200 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ÉPILEPSIE

VAN-Topiramate (topiramate) est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients(adultes et enfants âgés de six ans et plus) atteints d'une épilepsie de diagnostic récent.

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

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

VAN-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 réévaluée tous les six mois.

VAN-Topiramate ne doit pas être utilisé dans le traitement aigu des crises migraineuses. L'innocuité et l'efficacité du topiramate dans le traitement et la prévention des céphalées vasculaires de Horton ou des céphalées migraineuses hémiplégiques, basilaires, ophtalmoplégiques ou transformées n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 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, Gériatrie**).

Pédiatrie (< 2 ans) :

VAN-Topiramate n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de deux ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants non-médicinaux du produit ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

Dans l'indication de prophylaxie de la migraine, VAN-Topiramate (topiramate) est contre-indiqué en cas de grossesse ou chez les femmes en mesure de procréer qui n'emploient pas une méthode efficace de contraception (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Données du registre des grossesses; PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le traitement par des agents antiépileptiques (AED), y compris VAN-Topiramate (topiramate), doit être interrompu progressivement afin de réduire 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 graduellement sur une période allant de deux à huit semaines (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Généralités et ÉPILEPSIE, Interruption du traitement**).

Chez les patients n'ayant pas d'antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie, l'arrêt de VAN-Topiramate doit 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 ADMINISTRATION, Généralités et PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE, Interruption du traitement**).

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

Hyperammoniémie et encéphalopathie

Le traitement par le topiramate a entraîné une hyperammoniémie (parfois liée à la dose) dans le cadre de programmes de recherche clinique menée auprès d'adolescents (12 à 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 %; 50 mg/jour : 26 %; 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 %; 5 mg/kg/jour : 10 %; 15 mg/kg/jour : 0 %; 25 mg/kg/jour : 9 %). VAN-Topiramate n'est pas indiqué pour la prophylaxie de la migraine chez les patients de moins de 18 ans. VAN-Topiramate n'est pas indiqué non plus chez les patients de moins de deux ans (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Pédiatrie**).

Chez certains patients, le taux d'ammoniaque était nettement accru (> 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 recevant 50 mg/jour de topiramate et de 12 % dans le groupe recevant 100 mg/jour de topiramate. Dans le cadre d'essais comparatifs avec placebo et d'un essai de prolongation sans insu, des cas d'hyperammoniémie associée au traitement par le topiramate sont survenus avec ou sans encéphalopathie. On a également observé des cas d'hyperammoniémie liée à la dose dans le cadre de l'essai de prolongation mené auprès d'enfants de deux ans ou moins.

Des cas d'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie ont également 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 de l'administration concomitante d'acide valproïque

Selon des rapports de pharmacovigilance, l'administration concomitante du topiramate et de l'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. Bien que l'hyperammoniémie puisse être asymptomatique, les symptômes cliniques de l'encéphalopathie hyperammonémique comprennent souvent une altération soudaine du niveau de conscience et/ou de la fonction cognitive 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 effet 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 expérimental mené auprès de cette population, l'acide valproïque a clairement entraîné une augmentation liée à la dose de la fréquence des cas d'hyperammoniémie en cours de traitement (au-dessus de la limite supérieure de la normale – placebo : 0 %, 5 mg/kg/jour : 12 %, 15 mg/kg/jour : 7 %, 25 mg/kg/jour : 17%). Une augmentation marquée des cas d'hyperammoniémie liée à la dose est également survenue chez ces patients (placebo : 0 %;

5 mg/kg/jour : 0 %, 15 mg/kg/jour : 7 %, 25 mg/kg/jour : 8 %). De même, des cas d'hyperammoniémie liée à la dose ont été observés dans le cadre d'un essai de prolongation de longue durée mené chez ces très jeunes patients.

Surveillance de l'hyperammoniémie

Les patients présentant des erreurs innées du métabolisme ou une insuffisance mitochondriale hépatique 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 cause une exacerbation de défauts existants ou mettent 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 de la fonction cognitive 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 chez ces patients (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Hypothermie associée au traitement concomitant par l'acide valproïque

Des cas d'hypothermie, définie comme une chute involontaire de la température centrale du corps au-dessous de 35 °C (95 °F), ont été signalés lors de l'utilisation du topiramate en concomitance avec l'acide valproïque, tant en présence qu'en l'absence d'hyperammoniémie. Cet effet indésirable chez les patients utilisant en concomitance le topiramate et le valproate peut survenir après l'instauration du traitement par le topiramate ou l'augmentation de la dose quotidienne de topiramate (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Acide valproïque**). Il faudrait envisager l'arrêt du traitement par le topiramate ou le valproate chez les patients qui présentent une hypothermie pouvant se manifester par diverses anomalies cliniques, y compris la léthargie, la confusion, le coma et des altérations significatives d'autres systèmes ou organes importants, tels que les systèmes cardiovasculaire et respiratoire. L'évaluation et la prise en charge cliniques devraient comprendre l'analyse du taux sanguin d'ammoniaque.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir *Monographie de Produit, Partie II: TOXICOLOGIE, Carcinogénicité* et *Mutagénicité*, pour obtenir des renseignements sur les données obtenues chez les animaux.

Endocrinien/métabolisme

Oligohidrose et hyperthermie

L'oligohidrose (diminution de la transpiration) et l'hyperthermie (élévation de la température corporelle au-dessus de la normale), entraînant l'hospitalisation dans de rares cas, y compris la mort, 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 VAN-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 VAN-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 **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

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/litre 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/litre. Les affections ou traitements qui prédisposent à l'acidose (maladie rénale, troubles respiratoires graves, état de mal épileptique, diarrhée, chirurgie, régime alimentaire cétogène ou certains médicaments) peuvent potentialiser les effets de réduction du bicarbonate liés au topiramate.

Chez les patients âgés de plus de 16 ans, l'incidence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate en cours de traitement (< 20 mmol/litre lors de deux visites consécutives ou de la dernière visite) dans des essais cliniques comparatifs 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/litre et diminution > 5 mmol/litre par rapport à la valeur avant traitement) a été de 3 % avec la dose de 400 mg/jour et de 0 % pour le placebo. Les taux sériques de bicarbonate n'ont pas été évalués de façon systématique à des doses supérieures à 400 mg/jour.

Dans des essais comparatifs avec placebo pour le traitement adjuvant du syndrome de Lennox-Gastaut ou des crises partielles réfractaires chez les enfants âgés de 2 à 16 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 de bicarbonate très faible (valeur absolue < 17 mmol/litre et diminution > 5 mmol/litre 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

comparatifs avec 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 l'utilisation du topiramate ne soit pas approuvée chez les patients de moins de deux ans pour quelque indication que ce soit (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**), dans un essai comparatif mené auprès de cette population, le topiramate a entraîné une acidose métabolique nettement plus marquée chez ces patients que celle observée lors d'essais comparatifs menés auprès d'enfants plus âgés et d'adultes. La différence moyenne entre les groupes (topiramate à 25 mg/kg/jour vs placebo) a été de -5,9 mEq/litre pour le bicarbonate. L'incidence de l'acidose métabolique (définie par un taux de bicarbonate sérique < 20 mEq/litre) 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 de changements nettement anormaux (c.-à-d. < 17 mEq/litre et diminution > 5 mEq/litre par rapport à la valeur initiale > 20 mEq/litre) 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 cinq mois, en particulier à des doses supérieures à 5 mg/kg/jour.

Chez des enfants âgés de 6 à 15 ans ayant reçu une monothérapie dans le cadre d'un essai clinique comparatif sur l'épilepsie, l'incidence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate en cours de traitement a été de 9 % avec la dose de 50 mg/jour et de 25 % avec la dose de 400 mg/jour. Lors de cet essai, l'incidence d'un taux de bicarbonate sérique anormal très faible (valeur absolue < 17 mEq/litre et diminution > 5 mEq/litre 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 âgés de 16 et plus ayant reçu une monothérapie dans le cadre d'un essai clinique comparatif sur l'épilepsie, l'incidence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate en cours de traitement a été de 14 % avec la dose de 50 mg/jour et de 25 % avec la dose de 400 mg/jour. Lors de cet essai mené chez des adultes, l'incidence d'un taux de bicarbonate sérique anormal très faible (valeur absolue < 17 mEq/litre et diminution > 5 mEq/litre 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 plus graves comme l'arythmie cardiaque ou la stupeur. Une acidose métabolique chronique non traitée peut accroître le risque de néphrolithiase ou de néphrocalcinose ou entraîner une ostéomalacie (appelée rachitisme chez les enfants) et/ou de l'ostéoporose comportant 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 le cadre d'essais comparatifs avec placebo de longue durée. Les résultats d'un essai mené sans insu sur le

traitement de longue durée de nourrissons et de tout-petits atteints d'épilepsie partielle réfractaire pendant une période pouvant aller jusqu'à un an ont révélé une réduction des SCORES Z initiaux 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. Il est à noter cependant que les patients atteints d'épilepsie sont susceptibles de présenter un taux de croissance différent de celui des nourrissons normaux. Les réductions des SCORES Z quant à la taille et au poids étaient en corrélation avec le degré d'acidose observée. 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 de topiramate au fœtus.

On recommande de mesurer le taux sérique de bicarbonate au début du traitement par le topiramate et à intervalles réguliers par la suite. 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 l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide (HCTZ)

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 présentaient un taux de potassium sérique < 3,6 mEq/litre, 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 liés à la baisse des taux de potassium plasmatiques. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de VAN-Topiramate et de l'hydrochlorothiazide (voir **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.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Chez les insuffisants hépatiques, VAN-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.

Neurologique

Effets sur le système nerveux central (SNC)

Les effets indésirables associés le plus souvent à l'utilisation du topiramate relevaient du 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
- iii) troubles de l'humeur, y compris irritabilité et dépression.

Dans le cadre des essais comparatifs sur le traitement adjuvant de l'épilepsie par le topiramate, ces effets étaient habituellement légers à modérés et survenaient généralement 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 essais à double insu, ce qui laisse supposer que ces effets seraient proportionnels à la dose (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

Lors d'essais portant sur la prévention de la migraine, les effets liés au système nerveux central et les effets psychiatriques ont également été signalés plus fréquemment chez des patients recevant le topiramate. Ces effets comprenaient: anorexie, étourdissements, difficultés de mémoire, somnolence, troubles du langage et difficulté à se concentrer et à maintenir son attention. La plupart de ces effets 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 effets indésirables ont été signalés à une fréquence 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 a été plus fréquemment signalée lors des essais sur la prophylaxie de la migraine et le traitement de l'épilepsie en monothérapie que lors des essais sur le traitement de l'épilepsie en adjuvant. La fréquence plus élevée observée lors des essais sur le traitement de l'épilepsie en monothérapie pourrait être liée aux concentrations plasmatiques plus fortes de topiramate obtenues lors des essais en monothérapie. Dans la majorité des cas, la paresthésie n'a pas entraîné l'arrêt du traitement.

Ophtalmologique

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 âgés 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 comprimés aussi rapidement que possible, selon le jugement du médecin traitant. D'autres mesures, en plus de l'interruption du traitement par le topiramate, comprimés peuvent s'avérer utiles (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

Dans tous les cas aigus de vision trouble et/ou de douleur ou 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 anomalies du champ visuel (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

Anomalies du champ visuel

Des anomalies du champ visuel ont été rapportés chez des patients recevant du topiramate indépendamment d'une pression intraoculaire élevée. Dans des essais cliniques, bien que la plupart des événements ont été résolus, certains de ces événements ne sont pas réversibles après l'arrêt du topiramate. Si des problèmes visuels se produisent à tout moment durant le traitement avec topiramate, l'arrêt du médicament devrait être considéré.

Psychiatrique

Idées et comportements suicidaires

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

Tous les patients traités par des médicaments AED, quelle que soit l'indication, doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout signe d'idées ou de comportements suicidaires et d'entreprendre un traitement approprié, le cas échéant. 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 Food and Drug Administration (FDA) regroupant plusieurs essais comparatifs avec placebo et à répartition aléatoire, où des AED 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 ignore ce qui sous-tend ce risque.

Au total, 43 892 patients ont participé aux essais cliniques comparatifs avec placebo inclus dans cette méta-analyse. Environ 75 % des patients ont reçu des AED pour d'autres indications que l'épilepsie et, dans la majorité de ces cas, le traitement (AED ou placebo) était administré en monothérapie. Les patients traités pour l'épilepsie, soit les 25 % restants environ, ont reçu pour la plupart l'AED ou un placebo comme adjuvant à d'autres médicaments contre l'épilepsie (c'est-à-dire que les patients des deux groupes de traitement ont reçu au moins un AED). Par conséquent, la faible augmentation de risque d'idées et de comportements suicidaires signalée dans cette méta-analyse (0,43 % chez les patients sous AED contre 0,24 % chez les patients sous placebo) provient en grande partie de patients qui ont reçu le traitement en monothérapie (AED 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 prennent des AED, car cette population ne représentait qu'une minorité des patients inclus dans l'essai et que la prise d'autres AED par les patients des deux groupes est un facteur de confusion qui complique la comparaison avec le placebo.

Toxicité fœtale

Le topiramate peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les données provenant des registres des grossesses indiquent que les nouveau-nés exposés au topiramate in utero présentent un risque accru de fente labiale et/ou de fente palatine (fissures labiopalatines) et d'autres malformations congénitales (p. ex., hypospadias et anomalies touchant divers organes ou parties du corps comme les membres et le cœur). De tels cas ont été signalés avec le topiramate administré en monothérapie et dans le cadre d'une polythérapie (voir **Populations particulières, ÉPILEPSIE, 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 des AED, 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 du topiramate lorsqu'on administre ce médicament à des femmes en âge de procréer (voir **Renseignements à donner aux patients, Toxicité fœtale et Populations particulières, ÉPILEPSIE, Femmes en âge de procréer**). Le topiramate ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles. Si ce médicament est utilisé durant la grossesse ou si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée du danger possible 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.

Rénal

Calculs rénaux

Un total de 32 patients (1,9 %) sur 1 715 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 qu'on pourrait prévoir dans une population similaire non traitée (rapport h/f : 27 hommes sur 1 092; 5 femmes sur 623). Dans les essais 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 essais 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'administration concomitante de Topiramate Comprimés, 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 **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 prévoir de façon certaine que le traitement par le topiramate comprimés 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 ml/min/1,73 m²) ou de maladie rénale au stade terminal et sous hémodialyse, on doit parfois attendre de 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Renseignements à donner aux patients

Le médecin qui prescrit le topiramate comprimés doit fournir les consignes suivantes au patient :

1. Troubles oculaires

Il faut inviter les patients sous topiramate comprimés 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 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. Idées et comportements suicidaires

Il faut informer les patients, leurs aidants et leurs familles au sujet du fait que les médicaments AED, y compris le topiramate comprimés, peuvent accroître le risque d'idées 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 fonctions 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 ou de troubles de la vision et leur conseiller de ne pas conduire un véhicule ni faire fonctionner de machines tant qu'ils n'auront pas pris suffisamment de topiramate comprimés pour évaluer si le médicament nuit à leurs capacités mentales, motrices et/ou visuelles.

Même s'ils prennent du topiramate comprimés ou d'autres anticonvulsivants, certains patients épileptiques continueront d'avoir des crises d'épilepsie imprévisibles. Par conséquent, tous les patients prenant du topiramate comprimés 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 danger grave pour eux-mêmes ou les autres (y compris la natation, la

conduite automobile, le fait de grimper en hauteur, etc.). Certains patients atteints d'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 n'entreprennent de telles activités.

6. Hyperammoniémie et encéphalopathie

Il faut mettre en garde les patients au sujet de la survenue possible d'une hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie. Si l'hyperammoniémie peut être asymptomatique, l'encéphalopathie hyperammonémique cause souvent les symptômes suivants: altérations soudaines 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 le topiramate comprimés seulement ou du traitement concomitant par le topiramate comprimés et l'acide valproïque.

On doit conseiller aux patients de communiquer avec un professionnel de la santé en cas d'apparition inexplicite de léthargie, de vomissements ou d'altérations de l'état mental.

7. Calculs rénaux

On doit aviser les patients, en particulier 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 topiramate comprimés durant la grossesse peut nuire au fœtus, y compris 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 topiramate comprimés 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 du topiramate comprimés, 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 estrogènes (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 AED 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 : Les bienfaits de VAN-Topiramate dans la prévention des crises migraineuses ne l'emportent pas sur le risque de malformation fœtale associé à cette substance. Par conséquent, VAN-Topiramate est contre-indiqué en cas de grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, ÉPILEPSIE, Femmes enceintes** et **PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Populations particulières

ÉPILEPSIE

Femmes enceintes

Lorsqu'il est administré à une femme enceinte, le topiramate comprimés peut nuire au fœtus. Les données des registres de grossesses indiquent que les nouveau-nés exposés au topiramate *in utero* présentent 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. Le topiramate comprimés ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles. 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 le VAN-Topiramate peut entraîner 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 réduire la croissance du fœtus, diminuer son oxygénation et entraîner sa mort, et peut nuire à sa capacité à tolérer le travail lors de l'accouchement. Les patientes enceintes doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler la présence d'acidose métabolique et recevoir un traitement comme si elles n'étaient pas enceintes. Les nouveau-nés de mères traitées par VAN-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, Endocrinien/métabolisme, Acidose métabolique**).

Femmes en âge de procréer

Les données des registres de grossesses indiquent que les nourrissons exposés au topiramate *in utero* présentent 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 de VAN-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 comprimés 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 VAN-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 relatifs à la prise de topiramate comprimés durant la 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 comprimés in utero, il est conseillé aux médecins de recommander à leurs patientes enceintes prenant du topiramate comprimés 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 du 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 nuire à 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 nouveau-nés 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 nouveau-nés exposés à un autre antiépileptique et de 0,12 % chez les nouveau-nés de mères non épileptiques 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 labiopalatines 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 % = 3,6 à 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 nouveau-nés exposés au topiramate en monothérapie. La fréquence des fentes labiopalatines dans cette population était 16 fois plus élevée que la celle 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 comprimés 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 comprimés ne l'emportent pas sur le risque de malformation fœtale associé à cette substance. Le topiramate comprimés 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 **CONTRE-INDICATIONS** et

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques

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

Pédiatrie (< 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 expérimental à répartition aléatoire, à double insu et comparatif avec placebo, on a évalué l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité des préparations orales liquides et 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 sur l'épilepsie décrit ci-dessus et d'une étude de prolongation ouverte de longue durée chez des patients de moins de deux ans ont révélé que certains effets indésirables ou 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 d'autres effets indésirables ou toxiques qui se sont produits plus fréquemment ou qui ont été plus graves.

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 sous topiramate 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 âgés.

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 %), du taux d'azote uréique du sang (toute dose de topiramate : 3 % vs placebo : 0 %) et 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 effets

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 %).

On a observé une augmentation moyenne du taux de phosphatases alcalines, laquelle était liée à la dose. La portée clinique de ces résultats est incertaine.

Le topiramate a entraîné une fréquence accrue d'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 pouvant 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**, **Endocrinien/métabolisme**, **Acidose métabolique** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Essai ouvert sur l'épilepsie

Dans le cadre d'un essai 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. Cependant, en l'absence d'un 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 des doses plus élevées avaient peut-être une maladie plus grave.

Dans le cadre de cet essai ouvert non comparatif, le taux de mortalité était de 37 décès/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 d'enfants âgés 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 ET UTILISATION CLINIQUE**), il a été évalué pour cette indication dans le cadre d'un essai comparatif avec placebo et à double insu chez des patients âgés de 12 à 16 ans. Lors de 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 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 (extrêmes : -1,1 à 3,2); à 24 mois (n = 14), l'écart moyen a été de +2,2 kg (extrêmes : -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 (extrêmes : -6,7 à 11,8); à 24 mois (n = 67), l'écart moyen a été de +3,3 kg (extrêmes : -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 effets 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.

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

Surveillance et essais 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Baisse du taux de potassium sérique lors de l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Hydrochlorothiazide**).

EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des effets indésirables les plus fréquents survenus au cours des essais cliniques ont été liés à la dose et de gravité légère à modérée. Les effets indésirables liés à la dose sont généralement apparus pendant la phase d'ajustement et ont continué jusqu'à la phase d'entretien, mais dans de rares cas, ils sont apparus au cours de la phase d'entretien. Des ajustements posologiques rapides et des doses initiales plus fortes ont été associés à une fréquence plus élevée d'effets 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 comparatifs, les effets 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 comparatifs portant sur des patients atteints d'une épilepsie de diagnostic récent ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables. Parmi les effets 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 comparatifs, les effets 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 comparatifs portant sur des patients atteints d'une épilepsie de diagnostic récent ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables. Parmi les effets 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 déterminés 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tableau 1.1: Fréquence des effets indésirables apparus en cours de traitement lors d'essais sur la monothérapie chez les adultes^a (effets survenus chez au moins 2 % des patients traités dans n'importe quel des groupes recevant du topiramate)

Appareil ou système / Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	De 50 à 100 (n = 444)	De 200 à 400 (n = 329)	500 (n = 113)
Organisme entier – Troubles généraux			
Fatigue	18	18	19
Blessure	9	8	4
Asthénie	4	5	4
Dorsalgie	3	2	5
Douleur	3	2	5
Douleurs thoraciques	2	2	3
Fièvre	1	2	3
Syncope	2	1	1
Douleurs dans les jambes	2	2	1
Gedème périphérique	1	< 1	2
Systèmes nerveux central et périphérique			
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
Appareil digestif			
Nausées	11	12	12
Diarrhée	6	8	12
Douleurs abdominales	6	8	7
Dyspepsie	5	5	4
Vomissements	4	3	2
Constipation	2	3	1
Xérostomie	1	2	6
Gastroentérite	2	1	2
Gastrite	1	2	2
Odontalgie	1	1	2
Troubles gastro-intestinaux (non précisés ^b)	< 1	< 1	2
Hémorroïdes	< 1	< 1	2
Stomatite ulcéreuse	< 1	0	2
Ouïe et vestibule			
Acouphènes	1	2	2
Fréquence et rythme cardiaques			
Palpitation	1	1	4
tachycardie	1	0	2
Systèmes métabolique et nutritionnel			
Perte de poids	9	14	18
Appareil locomoteur			
Arthralgie	3	4	4
Myalgie	2	1	2
Faiblesse musculaire	1	1	2
Troubles plaquettaires, hémorragiques et de la coagulation			
Épistaxis	1	2	1
Hématome	0	0	2
Troubles psychiatriques			
Somnolence	11	15	19
Anorexie	8	14	11

Tableau 1.1: Fréquence des effets indésirables apparus en cours de traitement lors d'essais sur la monothérapie chez les adultes^a (effets survenus chez au moins 2 % des patients traités dans n'importe quel des groupes recevant du topiramate)

Appareil ou système / Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	De 50 à 100 (n = 444)	De 200 à 400 (n = 329)	500 (n = 113)
Insomnie	9	8	9
Trouble de la mémoire non précisé ^b	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 ^b	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
Appareil reproducteur - femme			
Troubles menstruels	3	1	8
Dysménorrhée	2	2	0
Saignements intermenstruels	2	1	0
Ménorragie	1	1	2
Grossesse non désirée	1	1	2
Mastite	0	0	2
Appareil reproducteur - homme			
Ejaculation précoce	0	0	2
Système immunitaire			
Infection virale	5	9	6
Otite moyenne	2	1	2
Appareil respiratoire			
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
Peau et phanères			
Éruption cutanée	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
Organes des sens - Autres			
Altération du goût	3	5	6
Appareil urinaire			
Infection des voies urinaires	2	2	5
Fréquence mictionnelle	1	2	4
Dysurie	< 1	2	1
Cystite	< 1	2	1
Calculs rénaux	< 1	2	2
Yeux			
Anomalies de la vue	3	4	4
Diplopie	1	1	2

^a Les chiffres représentent le pourcentage de patients ayant signalé un effet indésirable donné. Certains patients peuvent avoir signalé plus d'un effet indésirable pendant l'essai et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'effets indésirables.

^b Sauf indication contraire

Tableau 1.2 : Fréquence des effets indésirables apparus en cours de traitement lors d'essais sur la monothérapie chez les enfants âgés de 6 à 16 ans^a (effets survenus chez au moins 2 % des patients traités dans n'importe quel des groupes recevant du topiramate)

Appareil ou système / Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	De 50 à 100 (n = 125)	De 200 à 400 (n = 106)	500 ^b (n = 14)
Organisme entier – Troubles généraux			
Fatigue	7	10	14
Fièvre	2	11	7
Blessure	4	2	14
Asthénie	0	3	7
Dorsalgie	2	2	0
Réaction allergique	1	1	7
Allergie	0	1	7
Symptômes pseudogrippaux	0	0	7
Systèmes nerveux central et périphérique			
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
Troubles du collagène			
Réponse auto-anticorps	0	0	7
Appareil digestif			
Diarrhée	9	7	7
Vomissements	8	6	14
Douleurs abdominales	6	4	14
Nausées	4	5	14
Gastroentérite	6	0	7
Constipation	1	0	7
Trouble gastro-intestinal non précisé ^c	0	0	7
Dyspepsie	2	1	0
Odontalgie	1	1	7
Ouïe et vestibule			
Otalgie	2	0	0
Systèmes métabolique et nutritionnel			
Perte de poids	5	14	0
Acidose	0	0	7
Appareil locomoteur			
Arthralgie	1	2	7
Troubles plaquettaires, hémorragiques et de la coagulation			
Épistaxis	2	4	14
Troubles psychiatriques			
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 ^c	4	2	14
Trouble cognitif non précisé ^c	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

Tableau 1.2 : Fréquence des effets indésirables apparus en cours de traitement lors d'essais sur la monothérapie chez les enfants âgés de 6 à 16 ans^a (effets survenus chez au moins 2 % des patients traités dans n'importe quel des groupes recevant du topiramate)

Appareil ou système /Effets indésirables	De 50 à 100 (n = 125)	De 200 à 400 (n = 106)	500b (n = 14)
Anémie	1	2	0
Appareil reproducteur - femme			
Vaginite	0	0	13
Dysménorrhée	2	2	0
Saignements intermenstruels	0	2	0
Appareil reproducteur - homme			
Trouble testiculaire	2	0	0
Système immunitaire			
Infection virale	4	7	7
Infection	2	6	0
Otite moyenne	2	1	7
Appareil respiratoire			
Infection des voies respiratoires supérieures	26	25	21
Pharyngite	9	5	21
Rhinite	5	6	21
Sinusite	3	6	14
Bronchite	2	4	0
Asthme	2	1	0
Toux	2	1	0
Peau et phanères			
Éruption cutanée	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
Appareil urinaire			
Incontinence urinaire	2	2	7
Calculs rénaux	0	0	7
Fréquence mictionnelle	0	2	0
Infection des voies urinaires	2	0	0
Système vasculaire			
Bouffées congestives	1	4	7
Yeux			
Conjonctivite	2	2	0

^a Les chiffres représentent le pourcentage de patients ayant signalé un effet indésirable donné. Certains patients peuvent avoir signalé plus d'un effet indésirable pendant l'essai et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'effets indésirables.

^b Étant donné le nombre restreint de patients (n = 14) dans le groupe topiramate à 500 mg, une fréquence de 7 % représente un patient.

^c Sauf indication contraire

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 lors d'essais comparatifs, les effets 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 les suivants : somnolence, étourdissements, ataxie, troubles de la parole et problèmes d'élocution associés, ralentissement psychomoteur, nystagmus et paresthésie (voir le tableau 1.3).

Les effets indésirables liés à la dose le plus fréquemment observés aux posologies allant de 200 à 1 000 mg/jour ont été les suivants: 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 menés chez des enfants à travers le monde, les effets 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 et perte de poids (voir le tableau 1.5).

Effets indésirables du médicament déterminés 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tableau 1.3 : Fréquence des effets indésirables apparus en cours de traitement lors d'essais comparatifs avec placebo sur le traitement adjuvant de l'épilepsie par le topiramate chez les adultes^{a,b} (effets 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)

Appareil ou système/ Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	Placebo (n = 216)	De 200 à 400 (n = 113)	De 600 à 1 000 (n = 414)
Organisme entier			
Asthénie	1,4	8,0	3,1
Dorsalgie	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
Système nerveux			
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
Démarche anormale	1,4	1,8	2,2
Appareil digestif			
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
Xérostomie	0,9	2,7	3,9
Systèmes métabolique et nutritionnel			
Perte de poids	2,8	7,1	12,8

Tableau 1.3 : Fréquence des effets indésirables apparus en cours de traitement lors d'essais comparatifs avec placebo sur le traitement adjuvant de l'épilepsie par le topiramate chez les adultes^{a,b} (effets 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)

Appareil ou système/ Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	Placebo (n = 216)	De 200 à 400 (n = 113)	De 600 à 1 000 (n = 414)
Neuropsychiatrie			
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
Appareil reproducteur - femme	(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
Appareil reproducteur - homme	(n = 157)	(n = 89)	(n = 286)
Troubles prostatiques	0,6	2,2	0
Appareil respiratoire			
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
Peau et phanères			
Prurit	1,4	1,8	3,1
Yeux			
Diplopie	5,6	14,2	10,4
Anomalie de la vue	2,8	14,2	10,1
Globules blancs et système réticulo-endothélial			
Leucopénie	0,5	2,7	1,2

^a Les patients de ces essais recevaient 1 ou 2 antiépileptiques concomitants avec du topiramate ou un placebo.

^b Les chiffres représentent le pourcentage de patients ayant signalé un effet indésirable donné. Certains patients peuvent avoir signalé plus d'un effet indésirable pendant l'essai et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'effets indésirables.

Tableau 1.4 : Fréquence (%) des effets indésirables liés à la dose, provenant d'essais comparatifs avec placebo sur le traitement adjuvant de l'épilepsie chez les adultes

Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n = 216)	200 (n = 45)	400 (n = 68)	De 600 à 1 000 (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

Tableau 1.4 : Fréquence (%) des effets indésirables liés à la dose, provenant d'essais comparatifs avec placebo sur le traitement adjuvant de l'épilepsie chez les adultes

Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n = 216)	200 (n = 45)	400 (n = 68)	De 600 à 1 000 (n = 414)
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 le cadre de six essais 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'effets indésirables par comparaison avec 5,8 % des sujets (n = 69) recevant le placebo. Le pourcentage de sujets arrêtant le traitement en raison d'effets 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 essais à double insu ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables par comparaison avec 4 % des sujets (n = 216) recevant un placebo.

Le tableau 1.5 énumère les effets 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 comparatifs, et qui ont été constatés en plus grand nombre que chez les patients recevant le placebo.

Tableau 1.5 : Fréquence (%) des effets indésirables apparus en cours de traitement lors d'essais cliniques internationaux sur le traitement adjuvant de l'épilepsie chez les enfants âgés de 2 à 16 ans^{a,b} (effets 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)

Appareil ou système / Effet indésirable	Placebo (n = 101)	Topiramate (n = 98)
Organisme entier -- Troubles généraux		
Fatigue	5	16,3
Blessure	12,9	14,3
Réaction allergique	1	2
Systèmes nerveux central et périphérique		
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
Appareil digestif		
Nausées	5	6,1
Salivation accrue	4	6,1
Constipation	4	5,1
Gastroentérite	2	3,1
Systèmes métabolique et nutritionnel		
Perte de poids	1	9,2
Soif	1	2
Troubles plaquettaires, hémorragiques et de la coagulation		
Purpura	4	8,2

Épistaxis	1	4,1
Système nerveux		
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	3	4,1
Ralentissement psychomoteur	2	3,1
Appareil reproducteur - femme		
Leucorrhée	0	2,3
Système immunitaire		
Infection virale	3	7,1
Infection	3	3,1
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	36,6	36,7
Pneumonie	1	5,1
Peau et phanères		
Troubles de la peau	2	3,1
Alopécie	1	2
Dermatite	0	2
Hypertrichose	1	2
Éruption érythémateuse	0	2
Appareil urinaire		
Incontinence urinaire	2	4,1
Yeux		
Anomalie oculaire	1	2
Anomalie de la vue	1	2
Anomalies leucocytaires et troubles du système réticulo-endothélial		
Leucopénie	0	2

^a Les patients de ces essais recevaient 1 ou 2 antiépileptiques avec du topiramate ou un placebo.

^b Les chiffres représentent le pourcentage de patients ayant signalé un effet indésirable donné. Certains patients peuvent avoir signalé plus d'un effet indésirable pendant l'essai et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'effets indésirables.

^c Sans indication contraire

Parmi les enfants recevant un traitement adjuvant par le topiramate à raison de 5 à 9 mg/kg/jour dans le cadre d'essais cliniques comparatifs, il n'y a eu aucun abandon attribué à des effets indésirables. Pendant la phase de prolongation ouverte des essais cliniques comparatifs, environ 9 % des 303 enfants ayant reçu des doses de topiramate atteignant 30 mg/kg/jour ont abandonné à cause d'effets indésirables. Les effets 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 essais à double insu et sans insu (1 446 adultes et 303 enfants) a indiqué un profil similaire d'effets indésirables.

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

Parmi les effets 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 thromboemboliques 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 sur le topiramate, la fréquence 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 effets indésirables associés au suicide[‡] sont survenus à un taux de 0,8 % (84 cas/10 846 patients) dans les groupes recevant du topiramate par rapport à 0,2 % (5 cas/3 150 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 5 mois), ces effets 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique**).

[‡] Les effets 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 effets indésirables signalés concernant des patients qui ont participé à quatre essais multicentriques à répartition aléatoire, comparatifs avec placebo et avec groupes parallèles et à double insu, portant sur la prophylaxie de la migraine, où le taux de fréquence était de 2 % dans n'importe quel des groupes de traitement par le topiramate et supérieur au taux noté dans le groupe placebo. La plupart des effets 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 déterminés 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tableau 1.6 : Fréquence (%) des effets indésirables apparus en cours de traitement lors d'essais comparatifs avec placebo sur la migraine (fréquence d'au moins 2 % dans n'importe quel des groupes topiramate et supérieure à celle observée dans le groupe placebo^a)

Appareil ou système / Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n = 445)	50 (n = 235)	100 (n = 386)	200 (n = 514)
Organisme entier -- Troubles généraux				
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
Systèmes nerveux central et périphérique				
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
Appareil digestif				
Nausées	8	9	13	14
Diarrhée	4	9	11	11
Douleurs abdominales	5	6	6	7
Dyspepsie	3	4	5	3
Xérostomie	2	2	3	5
Vomissements	2	1	2	3
Gastroentérite	1	3	3	2
Ouïe et vestibule				
Acouphène	1	< 1	1	2
Systèmes métabolique et nutritionnel				
Perte de poids	1	6	9	11
Soif	< 1	2	2	1
Appareil locomoteur				
Arthralgie	2	7	3	1
Néoplasmes				
Néoplasme non précisé ^c	< 1	2	< 1	< 1
Troubles psychiatriques				
Anorexie	6	9	15	14
Somnolence	5	8	7	10
Troubles de la mémoire non précisés ^c	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

Tableau 1.6 : Fréquence (%) des effets indésirables apparus en cours de traitement lors d'essais comparatifs avec placebo sur la migraine (fréquence d'au moins 2 % dans n'importe quel des groupes topiramate et supérieure à celle observée dans le groupe placebo^a)

Appareil ou système / Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n = 445)	50 (n = 235)	100 (n = 386)	200 (n = 514)
Agitation	1	2	2	1
Troubles cognitifs non précisés ^c	1	< 1	2	2
Appareil reproducteur – femme				
Troubles menstruels	2	3	2	2
Appareil reproducteur – homme				
Éjaculation précoce	0	3	0	0
Système immunitaire				
Infection virale	3	4	4	3
Otite moyenne	< 1	2	1	1
Appareil respiratoire				
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
Peau et phanères				
Prurit	2	4	2	2
Organes des sens - Autres				
Altération du goût	1	15	8	12
Perte du goût	< 1	1	1	2
Appareil urinaire				
Infection des voies urinaires	2	4	2	4
Calculs rénaux	0	0	1	2
Yeux				
Anomalie de la vue	< 1	1	2	3
Vision trouble ^b	2	4	2	4
Conjonctivite	1	1	2	1

^a Les chiffres représentent le pourcentage de patients ayant signalé un effet indésirable donné. Certains patients ont signalé plus d'un effet indésirable pendant l'essai et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'effets indésirables.

^b « Vision trouble » était le terme désignant le plus souvent une anomalie de la vue. C'était un terme inclus représentant plus de 50 % des effets codés comme anomalies de la vue, terme préconisé.

^c Sauf indication contraire

Sur les 1 135 patients exposés au topiramate lors des essais comparatifs avec placebo, 25 % ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 10 % des 445 patients recevant un placebo. Les effets indésirables le plus souvent 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 comparatifs menés pendant six mois sur la prophylaxie de la migraine, la proportion de patients ayant noté au moins un effet de type cognitif a été de 19 % dans le groupe 50 mg/jour de topiramate, de 22 % dans le groupe 100 mg/jour, de 28 % dans le groupe

200 mg/jour et de 10 % dans le groupe placebo. Ces effets 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 énumère les effets indésirables liés à la dose.

Tableau 1.7: Fréquence (%) des effets indésirables liés à la dose provenant des essais comparatifs avec placebo sur la migraine^a

Effet 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
Troubles de la mémoire non précisé ^b	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
Anxiété	3	4	5	6
Dépression	4	3	4	6
Troubles de l'humeur	2	3	6	5
Xérostomie	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

^a La fréquence des effets indésirables dans le groupe 200 mg/jour était d'au moins 2 % plus élevée que celle des groupes placebo et 50 mg/jour.

^b Sauf indication contraire

Autres effets indésirables observés durant les essais cliniques sur la migraine

Durant l'ensemble des essais cliniques du traitement prophylactique de la migraine (y compris la phase à double insu et la prolongation ouverte), le topiramate a été administré à 1 367 patients. Durant ces essais, les investigateurs cliniques ont noté tous les effets indésirables en utilisant leur propre terminologie. Pour obtenir une estimation acceptable de la proportion de personnes ayant subi des effets indésirables, on a regroupé les effets 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 effets indésirables supplémentaires suivants, non décrits précédemment, ont été signalés par plus de 1 % des 1 367 patients traités par le topiramate lors des essais cliniques comparatifs :

Organisme entier: douleur, douleur thoracique, réaction allergique

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

Troubles digestifs: 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 système immunitaire : 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 déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

En plus des effets indésirables signalés au cours d'essais cliniques sur le topiramate, les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients recevant du topiramate sur le marché mondial depuis son homologation initiale. Les effets indésirables signalés spontanément dans le cadre du programme de pharmacovigilance à l'échelle mondiale sont présentés au tableau 1.8. Ces effets sont classés selon leur fréquence, en utilisant la formule suivante (toutes ont été calculées d'après les années-patients d'exposition estimative) :

Très fréquent	≥ 1 sur 10
Fréquent	≥ 1 sur 100 et < 1 sur 10
Peu fréquent	≥ 1 sur 1 000 et < 1 sur 100
Rare	≥ 1 sur 10 000 et < 1 sur 1000
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.

Tableau 1.8 Rapports d'effets indésirables du médicament après sa commercialisation

Effet indésirable	Fréquence de notification			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique <ul style="list-style-type: none"> • leucopénie et neutropénie • thrombocytopénie 				X X
Troubles du métabolisme et de la nutrition <ul style="list-style-type: none"> • anorexie • acidose métabolique¹ • hyperammoniémie² • hypokaliémie 			X	X X X
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs <ul style="list-style-type: none"> • douleur musculosquelettique • myalgie • arthralgie 				X X X
Troubles psychiatriques <ul style="list-style-type: none"> • dépression³ • agitation³ • somnolence³ • insomnie³ • altération de l'humeur³ • état confusionnel³ • trouble psychotique³ • agressivité³ • hallucinations³ • idées suicidaires⁴ • tentative de suicide⁴ • suicide⁴ • trouble expressif du langage • idées délirantes • troubles de la concentration 			X X X	X X X X X X X X X X X X X
Troubles du système nerveux <ul style="list-style-type: none"> • paresthésie³ • crises convulsives • céphalées • étourdissements • trouble de la parole • dysgueusie • amnésie • troubles de la mémoire • convulsions dues au sevrage médicamenteux • ataxie • hyperkinésie 			X X X X	X X X X X X X X
Troubles oculaires <ul style="list-style-type: none"> • troubles de la vue • vision trouble • myopie⁵ • glaucome à angle fermé⁵ • douleur oculaire • maculopathie (y compris les anomalies du champ visuel) 			X X	X X X X
Troubles gastro-intestinaux <ul style="list-style-type: none"> • nausées • diarrhée 			X	X

Tableau 1.8 Rapports d'effets indésirables du médicament après sa commercialisation

Effet indésirable	Fréquence de notification			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs abdominales • vomissements 				X X
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané <ul style="list-style-type: none"> • alopecie • éruption cutanée 			X	X
Troubles rénaux et urinaires <ul style="list-style-type: none"> • néphrolithiase⁶ 			X	
Troubles généraux et anomalies au point d'administration <ul style="list-style-type: none"> • fatigue¹ • oligohidrose^{1,7} • pyrexie • sensation anormale • asthénie • déshydratation • bouffées congestives • bouffées de chaleur 			X X	X X X X X X
Épreuves de laboratoire <ul style="list-style-type: none"> • perte de poids • augmentation du taux des enzymes hépatiques 			X	X

¹ Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Endocrinien/métabolisme**

² Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Hyperammoniémie et encéphalopathie** et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, **Interactions médicament-médicament**

³ Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Neurologique**

⁴ Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Psychiatrique**

⁵ Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Ophthalmologique**

⁶ Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Rénal** et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, **Interactions médicament-médicament**

⁷ La plupart des cas signalés concernaient des enfants.

L'oligohidrose (diminution de la transpiration) a été observée dans de rares cas avec l'administration du topiramate. La plupart des cas signalés spontanément après la commercialisation concernaient des enfants. Parmi les effets 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, Endocrinien/métabolisme**).

Jusqu'à présent, de rares cas d'acidose métabolique ont été signalés spontanément après la commercialisation. 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, Endocrinien/métabolisme**).

De rares cas d'encéphalopathie avec ou sans hyperammoniémie ont été signalés chez des patients recevant du topiramate en même temps que de l'acide valproïque 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'effets indésirables associés au suicide, y compris des décès, ont été signalés spontanément après la commercialisation chez des patients recevant du topiramate en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique**).

Les effets 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 fréquence 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, la nécrolyse épidermique toxique, 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.

Antiépileptiques

Les interactions possibles entre le topiramate et les antiépileptiques courants ont été évaluées lors d'essais cliniques comparatifs 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*	↔	NE
Acide valproïque	↓ 11 %	↓ 14%
Phénobarbital	↔	NE
Primidone	↔	NE
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 la phénytoïne deux fois par jour.

↓ Baisse des concentrations plasmatiques chez certains patients.

NE Non étudié.

Effets du topiramate comprimés sur d'autres agents antiépileptiques

L'association de topiramate à d'autres AED (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 comprimés à la phénytoïne doit être guidée par les résultats cliniques. En général, comme les essais cliniques l'ont démontré, des ajustements posologiques ne sont pas nécessaires. On devrait toutefois vérifier les taux de phénytoïne chez tout patient recevant cet agent et présentant des signes cliniques ou des symptômes de toxicité. Le tableau 1.9 présente une synthèse des effets de ces interactions sur les concentrations plasmatiques.

Effets d'autres AED 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 topiramate comprimés, il peut devenir nécessaire d'ajuster la dose de topiramate. Pour ce faire, on doit 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 comprimés, et par le fait même, ne demande pas que l'on ajuste la posologie de topiramate comprimés. Le tableau 1.9 présente une synthèse des effets de ces interactions sur les concentrations plasmatiques.

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 déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

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 associée au traitement concomitant par l'acide valproïque**).

Autres interactions médicament-médicament

Digoxine : Dans une étude portant sur une seule dose, 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 répétées. 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 comprimés et d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC n'a pas été évaluée lors d'essais cliniques. Il est recommandé de ne pas utiliser topiramate comprimés de façon concomitante avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs 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 éthinylestadiol, 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 certains sujets 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 éthinylestadiol 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 comprimés 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'éthinylestadiol. 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 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'éthinylestadiol 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'éthinylestadiol 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.

La possibilité d'une efficacité contraceptive réduite et de saignements intermenstruels accrus doit être prise en compte chez les patientes prenant un contraceptif œstroprogestatif oral en même temps que topiramate comprimés. On doit demander aux patientes prenant des contraceptifs contenant un œstrogène de signaler tout changement au niveau 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 avec 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), 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, l'administration concomitante 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/litre 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/litre avec les deux agents en association, -0,25 mEq/litre avec le topiramate seul et -0,12 mEq/litre 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, Endocrinien/métabolisme, Baisse du taux de potassium sérique lors de l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide**).

Metformine: Dans le cadre d'une étude d'interaction médicamenteuse menée chez 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_{0-12 h} 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 administrée en concomitance 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 administré par voie orale 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 administre Topiramate Comprimés à des patients traités par la metformine, ou quand on cesse son administration, 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/m², 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 en concomitance avec le topiramate : la C_{max} moyenne et l'ASC_{24 h} 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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. L'administration concomitante 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 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. Lorsqu'on ajoute topiramate comprimés 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.

Lithium :

Volontaires en bonne santé

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_{0-8 h} ont diminué de 20 et 18 % respectivement, alors que la CL/F et la CL_R moyennes ont augmenté de 36 et 12 % respectivement. Les concentrations de lithium n'étaient pas mesurables 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_{0-8h} : 10 %) alors que la CL/F et la CL_R 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 répartis de façon aléatoire pour recevoir des doses faibles de topiramate allant jusqu'à 200 mg/jour ou 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 modifiés 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 en bonne santé

Une étude d'interaction médicamenteuse portant sur l'administration d'une seule dose 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' $ASC_{0-\infty}$ moyenne a été inférieure de 11 % et la C_{max} 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_{max} et l' $ASC_{0-\infty}$ 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_{12 h} et 13 et 34 % pour la C_{max} 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-hydroxy-rispéridone) et de la 9-hydroxy-rispéridone. En présence de la rispéridone, l'exposition systémique au topiramate a subi une légère réduction (C_{max} moyenne : 12,5 % et ASC_{12 h} moyenne : 11 %), ce qui a été statistiquement significatif. Aucune modification cliniquement significative n'a été 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 plusieurs doses de topiramate à 200 mg/jour, les paramètres pharmacocinétiques d'une seule dose 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 allant de 25 à 30 kg/m² pour évaluer l'interaction entre la venlafaxine et le topiramate. Les sujets ont reçu, par voie orale, une seule dose de venlafaxine à libération prolongée de 150 mg et plusieurs doses de topiramate, augmentées jusqu'à 150 mg/jour. Les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine administrée en une seule dose n'ont pas changé lorsqu'elle était administrée en concomitance avec le topiramate. Bien que la C_{max}, l'ASC_∞ et la CL/F du métabolite actif O-desméthyl-venlafaxine soient restées inchangées, la clairance rénale du métabolite actif a augmenté de 53 % au cours du traitement avec le topiramate. L'augmentation de l'excrétion urinaire de l'O-desméthyl-venlafaxine observée pendant le traitement avec le topiramate n'a eu aucun effet sur l'exposition systémique. L'administration répétée de 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'à un maximum de 375 mg/jour sur la pharmacocinétique du topiramate, sont inconnus.

Amitriptyline : L'ASC et la C_{\max} 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 plusieurs doses 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_{\max} 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 plusieurs doses 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 plusieurs doses de topiramate (200 mg/jour) à 24 volontaires sains (14 hommes et 10 femmes) a eu peu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques d'une seule dose 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 plusieurs doses 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 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 %, respectivement.

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 allant de 25 à 35 kg/m² pour évaluer l'interaction entre le topiramate et le diltiazem. Les sujets admissibles ont reçu une seule dose de diltiazem à libération prolongée de 240 mg et plusieurs doses de topiramate, augmentées 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_∞ ont accusé des réductions de 10 et 25 % respectivement après l'administration d'une seule dose. 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 avec le topiramate, où l'on a observé des réductions respectives de 27 et de 18 % de la C_{\max} et de

l'ASC_{36 h}. Le topiramate n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du métabolite actif, le N-déméthyl-diltiazem, après l'administration d'une seule dose. Après l'administration répétée de doses 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_{12 h}, 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 20 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 heures) pendant 81 jours, alors qu'un deuxième sous-groupe a reçu de la flunarizine (5 mg toutes les 24 heures) 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 avec 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'ASC₀₋₂₄ 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 avec le topiramate. L'exposition systémique au topiramate (C_{max} et ASC₀₋₁₂) 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 été conforme à 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 topiramate comprimés 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**).

Interactions médicament-aliment

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

topiramate.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

Chez les patients ayant ou non des antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie, l'arrêt de topiramate comprimés doit se faire de façon progressive afin de limiter le risque d'apparition de crises convulsives ou d'augmentation de la fréquence des crises (voir **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 menés chez des enfants, le traitement par le topiramate a été arrêté progressivement, sur une période allant 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Dans un cas où il faut arrêter rapidement le traitement par topiramate comprimés pour des raisons médicales, une surveillance appropriée du patient est recommandée (voir **MISE 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 de VAN-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. VAN-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

VAN-Topiramate peut être administré avec ou sans nourriture.

ÉPILEPSIE

Monothérapie

Adultes et enfants âgés de 6 ans et plus

La dose cible de départ recommandée pour le topiramate en monothérapie chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus est de 100 mg/jour et la dose maximale recommandée est de 400 mg/jour, fractionnées 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 selon 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 comparatifs (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, ÉPILEPSIE, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**, Tableau 1.2)

Traitement adjuvant

Adultes (à partir de 17 ans)

Il est recommandé d'utiliser VAN-Topiramate comme traitement adjuvant en commençant par une dose de 50 mg/jour, suivie d'augmentations de la dose 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'effets 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 VAN-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 VAN-Topiramate doit être progressif afin de réduire au minimum 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 menés chez des enfants, le traitement par VAN-Topiramate a été arrêté progressivement sur une période allant de 2 à 8 semaines.

Dans un cas où il faut arrêter rapidement le traitement par VAN-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 VAN-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 bienfait supplémentaire et la fréquence de certains effets indésirables augmente avec la dose (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques, 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 de VAN-Topiramate doit 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 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 le cas où il faut arrêter rapidement le traitement par VAN-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 patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine $< 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 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, Rénal** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

Patients sous hémodialyse

Le topiramate est éliminé par hémodialyse à un taux quatre à six fois plus rapide 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 Topiramate Comprimés peut se révéler nécessaire. 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, Rénal**).

Patients atteints de maladie hépatique

Chez les insuffisants hépatiques, les concentrations plasmatiques de topiramate augmentent d'environ 30 %. On ne pense pas que cette augmentation modérée justifie l'ajustement du schéma posologique de VAN-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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise aussitôt que possible. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, la dose oubliée doit être omise et la dose suivante doit être administrée selon l'horaire habituel. Les doses ne doivent pas être doublées.

Administration

Topiramate est disponible en comprimés pour administration orale. Les comprimés ne doivent pas être scindés.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Des surdosages par le topiramate ont été signalés. Les signes et symptômes comprenaient les suivants : 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 de 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

Pharmacodynamique

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_A 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_{max} moyenne observée après l'administration par voie orale de plusieurs doses 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 plusieurs doses de 50 mg et de 100 mg de topiramate 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 d'une seule dose à plusieurs doses.

Des études bien 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 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 5 ans.

L'administration de plusieurs doses de topiramate, à raison de 100 à 400 mg toutes les 12 heures, en concomitance avec de la phénytoïne ou de la 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}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 : Environ 13 à 17 % du topiramate se lie 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 litre/kg après l'administration de doses seules variant de 100 à 1 200 mg.

Métabolisme : 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 glycuronidation 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}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, le rein est la principale voie d'élimination du topiramate inchangé et de ses métabolites (au moins 81 % de la dose). Environ 66 % d'une dose de topiramate marqué au ^{14}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, après 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 portant sur l'administration concomitante de topiramate et de probénécide chez le rat, 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 par voie orale.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : 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 AED. Les investigateurs ont établi les profils pharmacocinétiques après une semaine de traitement par des doses de 1, de 3 et de 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 AED inducteurs des enzymes hépatiques réduisent les concentrations plasmatiques de topiramate.

Gériatrie : 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 du 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 de patients atteints d'insuffisance hépatique ont augmenté (C_{\max} : 28,9 % et $ASC_{(0-\infty)}$: 29,2 %) par rapport à celles des sujets sains, et ce en raison d'une réduction approximative de 26 % de la

clairance plasmatique du topiramate oral. La diminution de la clairance (CL/F) plasmatique du topiramate oral était principalement attribuable à une diminution de 49 % de la clairance rénale. La raison de cette diminution de la clairance rénale chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique est inconnue. Par conséquent, VAN-Topiramate doit être administré avec prudence chez les insuffisants hépatiques (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints de maladie hépatique**).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique d'une seule dose de 100 mg de topiramate administré par voie orale 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 appariés sur le plan démographique, qui présentaient une fonction rénale normale. 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 %. Ainsi, les valeurs de l'exposition plasmatique moyenne (ASC) chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale modérée et grave ont augmenté par un facteur de 1,9 et de 2,2, respectivement. Dans l'ensemble, on peut donc prévoir pour une dose donnée, à l'état d'équilibre, une ASC plasmatique de topiramate plus élevée chez les insuffisants rénaux que chez les patients présentant une fonction rénale normale. De plus, le délai nécessaire avant d'atteindre l'état d'équilibre sera plus long chez les insuffisants rénaux 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 PRÉCAUTION, Rénal** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints d'insuffisance rénale**).

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

VAN-Topiramate doit être conservé à une température ambiante contrôlée (15 à 30 °C), à l'abri de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

VAN-Topiramate (topiramate) est disponible comme des comprimés biconvexes, ronds, enrobés dans les teneurs et couleurs suivantes: 25 mg en blanc, 100 mg en jaune foncé 200 mg en rouges. Les trois teneurs sont disponibles dans des bouteilles de 60 et 100 comprimés. Ils sont marqués comme suit:

25 mg: "TP" sur un côté; «25» sur l'autre;
100 mg: "TP" sur un côté; «100» sur l'autre;
200 mg: "TP" sur un côté; «200» sur l'autre.

Composition

VAN-Topiramate (topiramate) 25 mg comprimés contiennent les ingrédients inactifs suivants (par ordre alphabétique): croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, stearate de magnésium, cellulose microcristalline, macrogol, amidon prégélatinisé, et dioxyde de titane.

VAN-Topiramate 100 mg comprimés contiennent les ingrédients inactifs suivants (par ordre alphabétique): croscarmellose sodique, hypromellose, oxyde de fer jaune, monohydrate de lactose, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, et dioxyde de titane.

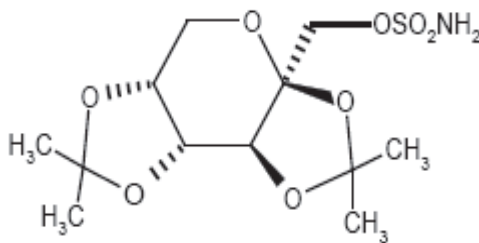
VAN-Topiramate 200 mg comprimés contiennent les ingrédients inactifs suivants (par ordre alphabétique): croscarmellose sodium, hypromellose, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Topiramate
Nom chimique :	sulfamate du 2,3:4,5-bis- <i>O</i> -(1-méthyléthylidène)- β -D-fructopyranose
Formule moléculaire:	C ₁₂ H ₂₁ NO ₈ 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 alcalines 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

Une étude comparative de biodisponibilité à deux voies etcroisée, a été réalisé chez 24 adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeûn. Les résultats obtenus de ces 24 sujets sont résumés dans le tableau suivant:

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Topiramate 1 x 200 mg Topiramate Comprimés Selon les données mesurées Sans correction de teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	VAN-Topiramate 200 mg comprimés	Topamax 200 mg comprimés Janssen-Cilag Ltd. UK	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₍₀₋₇₂₎ (ng·h/mL)	151259 153132 (15,9)	152772 154874 (16,2)	98,9	96,69-101,15
ASC ₁ (ng·h/mL)	185360 188295 (17,7)	186692 189732 (17,7)	99,3	97,04-101,59
C _{max} (ng/mL)	5131 5181 (14,3)	5163 5238 (17,1)	99,4	95,90-102,98
T _{max} [§] (h)	2,25 (0,5-4,0)	2,38 (0,5-4,0)		
T _{1/2} [§] (h)	31,88 ± 7,150	30,58± 4,594		

§ Exprimés comme médiane (moyenne)

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (pourcentage du coefficient de variation).

ÉPILEPSIE

Essais comparatifs 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, à répartition aléatoire, à double insu et avec 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 6 à 83 ans atteints d'une épilepsie de diagnostic récent (épilepsie partielle ou à crises généralisées) ou d'une épilepsie qui a récidivé alors qu'ils ne prenaient aucun agent AED. 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 répartition aléatoire, les patients ont dû interrompre tout traitement antiépileptique employé de façon temporaire ou en cas d'urgence. Après cette phase, les patients ont été répartis aléatoirement 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 partielle ou crise tonico-clonique généralisée, ou jusqu'à la fin de la phase à double insu six mois après la répartition aléatoire 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 partielle 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 répartition aléatoire ($p = 0,046$) 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 comparatifs sur le traitement adjuvant chez des adultes présentant des crises épileptiques partielles

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 essais multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et comparatifs avec placebo ont été réalisés auprès de patients ambulatoires. Les patients des six

essais étaient autorisés à prendre un maximum de deux AED en plus du topiramate (doses cibles de 200, de 400, de 600, de 800 et de 1 000 mg/jour) ou du placebo.

Dans ces six essais, 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 essai.

Tableau 2.1 : Baisses médianes de la fréquence des crises et taux de répondeurs, exprimés en pourcentages, lors de six essais comparatifs avec placebo et à double insu, portant sur le topiramate comme traitement adjuvant chez des adultes présentant des crises épileptiques partielles

Protocole	Résultats d'efficacité	Posologie cible du topiramate (mg/jour)					
		Placebo	200	400	600	800	1 000
YD	n	45	45	45	46	--	--
	Baisse médiane (%)	13,1	29,6 ^a	47,8 ^c	44,7 ^d	--	--
	Taux de répondeurs (%)	18	27	47 ^b	46 ^b	--	--
YE	n	47	--	--	48	48	47
	Baisse médiane (%)	1,2	--	--	40,7 ^d	41,0 ^d	37,5 ^d
	Taux de répondeurs (%)	9	--	--	44 ^d	40 ^c	38 ^c
Y1	n	24	--	23	--	--	--
	Baisse médiane (%)	1,1	--	40,7 ^a	--	--	--
	Taux de répondeurs (%)	8	--	35 ^b	--	--	--
Y2	n	30	--	--	30	--	--
	Baisse médiane (%)	-12,2	--	--	46,4 ^c	--	--
	Taux de répondeurs (%)	10	--	--	47 ^c	--	--
Y3	n	28	--	--	--	28	--
	Baisse médiane (%)	-17,8	--	--	--	35,8 ^c	--
	Taux de répondeurs (%)	0	--	--	--	43 ^c	--
YF/YG	n	42	--	--	--	--	167
	Baisse médiane (%)	1,2	--	--	--	--	50,8 ^d
	Taux de répondeurs (%)	19	--	--	--	--	52 ^d

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

Lors des six essais sur l'efficacité menés 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 chez les patients recevant le topiramate que chez 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 essais révèlent des baisses statistiquement significatives dans les groupes recevant du topiramate par rapport à ceux recevant un placebo. La baisse médiane de la fréquence des crises épileptiques généralisées a été de 57 % chez les patients recevant du topiramate comparativement à -4 % chez 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 comparativement à 24 (27 %) des 88 recevant le placebo.

Lors des essais cliniques originaux, le processus d'ajustement posologique commençait à 100 mg/jour pendant la première semaine, puis passait à 100 mg 2 f.p.j. la deuxième semaine et à 200 mg 2 f.p.j. la troisième semaine. Lors d'un essai à double insu de 12 semaines, cette approche a été comparée avec un schéma moins rapide d'ajustement posologique commençant à 50 mg/jour. Il y avait nettement moins d'effets 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 comparatifs sur le traitement adjuvant chez des enfants atteints de crises épileptiques partielles

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

Lors de cet essai, les patients pouvaient prendre un maximum de deux médicaments AED 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 épileptiques partielles, avec ou sans crises généralisées secondaires, pendant la phase initiale.

Après la répartition aléatoire, 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 de 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, de 175, de 225 ou de 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 la fréquence des crises par rapport à la période initiale. On a également relevé le taux médian, en pourcentage, de diminution des crises et le taux de répondeurs (fraction des patients ayant connu une diminution d'au moins 50 %) et les résultats principaux sont présentés au tableau 2.2.

Tableau 2.2 : Baisses médianes de la fréquence des crises et taux de répondeurs, exprimés en pourcentages, lors d'un essai à double insu comparatif avec placebo portant sur le topiramate comme traitement adjuvant chez des enfants présentant des crises épileptiques partielles

Protocole	Résultats d'efficacité	Posologie cible du topiramate		Valeur <i>p</i>
		Placebo	6 mg/kg/jour*	
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, de 175, de 225 et de 400 mg.

Quarante patients ayant reçu du topiramate pendant l'essai à double insu ont continué le traitement par le topiramate au cours de l'essai ouvert. Ce dernier essai 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 comparatifs avec placebo, menés à répartition aléatoire 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 à intervalles d'une semaine chez les adultes 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 comparatifs sur le traitement prophylactique de la migraine

Les résultats de deux essais cliniques multicentriques comparatifs avec placebo, avec groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu, établissent l'efficacité du topiramate dans le traitement prophylactique de la migraine. Pour ces deux essais de conception identique, on a recruté 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. On a exclu les patients ayant des antécédents de céphalées vasculaires de Horton ou de céphalées migraineuses basilaires, ophtalmoplégiques, hémipoplégiques 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 répartis aléatoirement, 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.

Lors du premier essai, un total de 469 patients (416 femmes et 53 hommes) âgés de 13 à 70 ans ont été répartis aléatoirement dans les groupes de traitement et ont fourni des données d'efficacité. Au total, 265 patients ont terminé la phase à double insu de 26 semaines. Les doses quotidiennes moyennes médianes étaient de 47,8 mg/jour, de 88,3 mg/jour et de 132,1 mg/jour, respectivement, pour les groupes à doses cibles de 50, de 100 et de 200 mg/jour de topiramate.

La fréquence moyenne initiale de céphalées migraineuses était d'environ 5,5 migraines/28 jours 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 de -1,3, de -2,1 et de -2,2, respectivement, dans les groupes de 50, de 100 et de 200 mg/jour de topiramate, contre -0,8 dans le groupe placebo (voir la figure 2.1). Les différences entre les groupes de 100 et de 200 mg/jour de topiramate et le groupe placebo étaient statistiquement significatives ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons; intervalles de confiance vs 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 %, de 53 % et de 55 % dans les groupes de 50, de 100 et de 200 mg/jour de topiramate, respectivement, contre 21 % dans le groupe placebo.

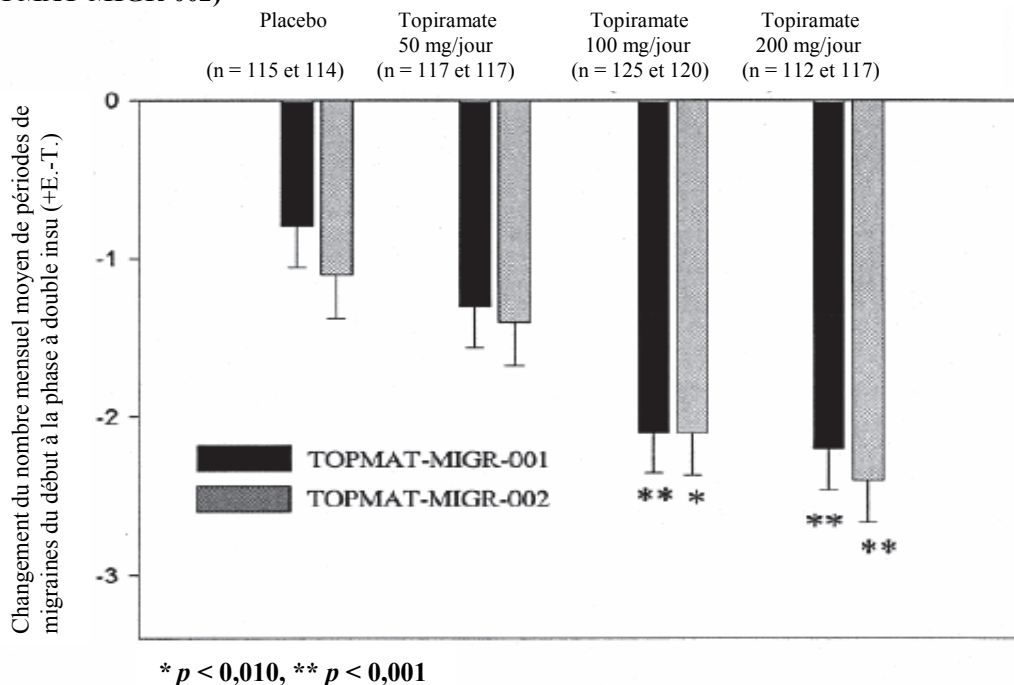
Lors du deuxième essai, un total de 468 patients (406 femmes et 62 hommes) âgés de 12 à 65 ans ont été répartis aléatoirement dans les groupes de traitement et ont fourni des données d'efficacité. Au total, 255 patients ont terminé la phase à double insu de 26 semaines. Les doses quotidiennes moyennes médianes étaient de 46,5 mg/jour, de 85,6 mg/jour et de 150,2 mg/jour, respectivement, pour les groupes à doses cibles de 50, de 100 et de 200 mg/jour de topiramate.

La fréquence moyenne initiale de céphalées migraineuses était d'environ 5,5 migraines/28 jours 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 de -1,4, de -2,1 et de -2,4, respectivement, dans les groupes de 50, de 100 et de 200 mg/jour de topiramate, contre -1,1 dans le groupe placebo (voir la figure 2.1). Les différences entre les groupes de 100 et de 200 mg/jour de topiramate et le groupe placebo étaient statistiquement significatives ($p = 0,008$ et $p < 0,001$, respectivement; intervalles de confiance vs 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 %, de 49 % et 48 % respectivement dans les groupes de 50, de 100 et de 200 mg/jour de topiramate, contre 19 % dans le groupe placebo.

Dans les deux essais, 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 : Diminution de la fréquence des céphalées migraineuses sur 4 semaines (essais TOPMAT- MIGR-001 et TOPMAT-MIGR-002)



Parmi les autres mesures d'efficacité des deux essais, 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 en fonction 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_A 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, cet agent pourrait moduler un sous-type de récepteurs de GABA_A. Le topiramate a inhibé la capacité du kaïnate à activer le sous-type kaïnate/AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole 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 μ M à 200 μ M, l'activité minimale étant observée aux concentrations entre 1 μ M et 10 μ 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 DE₅₀ 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 indiqué 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 mg/kg 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 de trois à huit fois de manière dose-dépendante. 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 μ 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 µM n'a pas eu d'effet sur la sécrétion d'acide gastrique basale ou stimulée par la pentagastrine dans l'analyse de 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 µM/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 ¹⁴C 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 après l'administration. La biodisponibilité absolue du topiramate est d'environ 100 % chez les rats et les rates.

Le topiramate se lie 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 existe un site de faible capacité de liaison de ce médicament au niveau des érythrocytes chez toutes les espèces étudiées. Les études réalisées chez les rats indiquent qu'après l'administration orale de topiramate marqué au ¹⁴C, la radioactivité totale ne s'accumule dans aucun tissu. Le topiramate traverse la barrière hémato-encéphalique et les concentrations de radioactivité totale dans les tissus cérébraux correspondent à environ 40 % des concentrations plasmatiques, six heures après l'administration, par voie orale, d'une seule dose.

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 chez toutes les espèces étudiées.

Chez toutes les espèces étudiées, le rein est la principale voie d'élimination du topiramate sous forme inchangée et de ses métabolites. 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 de courte et de longue durée réalisées chez 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 portant sur le topiramate

Espèce/ Souche	Voie d'administration	N^{bre} d'animaux/ groupe M/F [Âge]	Gamme posologique (mg/kg)	DL₅₀ estimée (mg/kg)
Souris CrI : COBS CD® -1 (ICR)BR	Gavage	2/2 ou 5/5 [6 à 8 semaines]	1000 à 3375	M 2338 F 2915
Souris CrI : COBS CD® -1 (ICR)BR	i.p.	5/5 ou 2/2 [6 à 8 semaines]	500 à 1700	M 605 F 710
Rat CrI : COBS® (WI)BR	Gavage	5/5 ou 2/2 [7 à 8 semaines]	1500 à 4220	M 3745 F 2436
Rat CrI : COBS® (WI)BR	i.p.	5/5 ou 2/2 [7 à 8 semaines]	750 à 2550	M 1633 F 1227
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 portant sur plusieurs doses

Espèce/souche Sexe	Voie d'adminis- tration	N^{bre} d'animaux/ groupe M/F [âge]	Posologie (mg/kg/jour)	Durée	Résultats
Rat CrI : 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 CrI : 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 CrI : COBS® (WI) Mâle et femelle	Orale (dans la nourriture)	25/25	10, 55, 300	12 mois	Poids corporel et gain de poids 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.
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 de poids 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

Chien/beagle Mâle et femelle	p.o.	4/4	10, 40, 150	3 mois	étaient réversibles. Gain de poids, 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. Lorsqu'on a administré des doses orales de 20, de 100 ou de 500 mg/kg à des souris gravides durant la période d'organogenèse, la fréquence des malformations fœtales (principalement des anomalies craniofaciales) a augmenté à toutes les doses. La faible dose représente environ 0,2 fois la dose recommandée chez l'humain (400 mg/jour) en mg/m². 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 de 20, de 100 et de 500 mg/kg ou de 0,2, de 2,5, de 30 et de 400 mg/kg, administrées par voie orale), la fréquence des malformations des membres (ectrodactylie, micromélie et amélie) a augmenté chez les petits des rates ayant reçu une dose de 400 mg/kg (10 fois la dose recommandée chez l'humain, en mg/m²). Une embryotoxicité (réduction du poids fœtal, augmentation de la fréquence des variations structurelles) a été observée à des doses aussi faibles que 20 mg/kg (0,5 fois la dose recommandée chez l'humain, en mg/m²). Des signes cliniques de toxicité maternelle ont été observés à des doses de 400 mg/kg ou plus, et l'augmentation du poids corporel maternel a été réduite durant le traitement par des doses de 100 mg/kg ou plus.

Dans le cadre d'études menées chez le lapin (doses de 20, de 60 et de 180 mg/kg ou de 10, de 35 et de 120 mg/kg administrées par voie orale durant l'organogenèse), la mortalité embryofœtale a augmenté à la dose de 35 mg/kg (2 fois la dose recommandée chez l'humain, en mg/m²) 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/m²). On a observé des signes de toxicité chez la mère (diminution du gain pondéral, signes cliniques et/ou mortalité) à partir de 35 mg/kg.

Lorsque des rates ont été traitées durant la dernière partie de la gestation et tout au long de la lactation (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 physique à la dose de 200 mg/kg (cinq fois la dose recommandée chez l'humain, en mg/m²). 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 rat comprenant un volet postnatal (0,2, 2,5, 30 ou 400 mg/kg durant l'organogenèse; voir ci-dessus), les ratons ont présenté un retard de développement physique à la dose de 400 mg/kg (10 fois la dose recommandée chez l'humain, en mg/m²) et une réduction persistante du gain pondéral aux doses de 30 mg/kg (la dose recommandée chez l'humain, en mg/m²) ou plus.

Carcinogénicité

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'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).

Mutagénicité

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

RÉFÉRENCES

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; 25(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, Janssen-Ortho Inc., n° de contrôle 171722, 28 Avril, 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}VAN-Topiramate Comprimés de topiramate

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

A PROPOS DE CE MEDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce

médicament :

- Topiramate Comprimés a été prescrit pour vous ou votre enfant pour maîtriser l'épilepsie.
- Topiramate Comprimés peut aussi vous être prescrit pour la prévention des migraines si vous êtes adulte (âgé de 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 :

Topiramate Comprimés agit sur des substances chimiques dans le cerveau, lesquelles sont responsables d'envoyer des signaux aux nerfs. Topiramate Comprimés 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 Topiramate Comprimés 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 grave ou inhabituel quelconque.
- Vous ne devez pas prendre Topiramate Comprimés pour prévenir la migraine si vous êtes enceinte ou si vous êtes une femme en mesure d'avoir des enfants et que vous n'utilisez pas de méthode efficace de contraception.
- Pour la prévention d'autres types de maux de tête, qui diffèrent des crises de migraine.
- Pour le traitement aigu des migraines.

L'ingrédient médicamenteux est:

topiramate

Les ingrédients non médicamenteux sont :

VAN-Topiramate (topiramate) 25 mg comprimés contiennent les ingrédients inactifs suivants (par ordre alphabétique): croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, macrogol, amidon prégélatinisé, et dioxyde de titane.

VAN-Topiramate 100 mg comprimés contiennent les ingrédients inactifs suivants (par ordre alphabétique): croscarmellose sodique, hypromellose, oxyde de fer jaune, monohydrate de lactose, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, et dioxyde de titane.

VAN-Topiramate 200 mg comprimés contiennent les ingrédients inactifs suivants (par ordre alphabétique): croscarmellose sodium, hypromellose, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, et dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

Comprimés renfermant 25 mg, 100 mg et 200 mg.

MISE EN GARDE ET PRECAUTION

AVANT d'utiliser Topiramate Comprimés, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous conduisez un véhicule, vous utilisez des machines, vous réalisez des tâches dangereuses au cours de votre travail ou vous faites quoi que ce soit dont la sécurité dépend de la vigilance;
- 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;
- vous (ou votre enfant) souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie du foie;
- vous (ou votre enfant) souffrez ou avez déjà souffert de dépression, de troubles de l'humeur ou eu des idées ou des comportements suicidaires;
- vous (ou votre enfant) avez des antécédents d'acidose métabolique (taux d'acide dans le sang trop élevé).
- vous (ou votre enfant) avez des os faibles, fragiles ou mous (ostéomalacie, ostéoporose, ostéopénie ou densité osseuse réduite);
- vous (ou votre enfant) avez des problèmes aux yeux, en particulier le glaucome;
- vous (ou votre enfant) faites de la diarrhée;
- vous (ou votre enfant) prévoyez subir une intervention chirurgicale;

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

ÉPILEPSIE SEULEMENT

- **Si vous prenez Topiramate Comprimés durant la grossesse, votre bébé présente un risque accru de malformations congénitales appelées fente labiale et fente palatine. Ces malformations peuvent commencer tôt durant la grossesse, soit avant même que vous ne 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 pouvant avoir des enfants qui reçoivent un traitement contre l'épilepsie doivent discuter avec leur professionnel de la santé de la possibilité de prendre un autre antiépileptique que Topiramate Comprimés. Si vous décidez de prendre Topiramate Comprimés, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace, à moins que vous ne prévoyiez de devenir enceinte. Vous devriez parler à votre médecin au sujet de la meilleure méthode de contraception à utiliser pendant que vous prenez Topiramate Comprimés.**
- **L'acidose métabolique peut être dangereuse pour votre bébé. Consultez votre professionnel de la santé si Topiramate Comprimés a causé une acidose métabolique durant votre grossesse.**
- **Avertissez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte pendant que vous prenez Topiramate Comprimés. Vous déciderez ensemble s'il convient de poursuivre le traitement durant votre grossesse.**

Registre des grossesses: Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par Topiramate Comprimés, parlez à votre médecin de l'inscription au North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Vous pouvez vous inscrire à ce registre de grossesses 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 Topiramate Comprimés pour prévenir la migraine pendant la grossesse ou si vous êtes en âge d'avoir des enfants, mais que vous n'utilisez pas une méthode de contraception efficace.

Autres précautions :

Topiramate Comprimés 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.

Topiramate Comprimés peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux même en l'absence de saignements intermenstruels. Par conséquent, des contraceptifs oraux renfermant au moins 30 µg d'œstrogène devraient être utilisés.

Des pensées suicidaires peuvent se manifester chez un nombre très limité de personnes.

Topiramate Comprimés peut augmenter le taux d'acide dans le sang (acidose métabolique). Si elle n'est pas traitée, l'acidose métabolique peut rendre les os cassants 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 peut se manifester avec ou sans symptômes.

Votre médecin devrait effectuer des analyses sanguines pour mesurer l'acidité de votre sang avant votre traitement par Topiramate Comprimés 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 Topiramate Comprimés sans d'abord en parler avec un professionnel de la santé. L'arrêt soudain de Topiramate Comprimés peut causer des problèmes graves, y compris des crises d'épilepsie.

INTERACTION AVEC CE MÉDICAMENT

Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous (ou votre enfant) prenez, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance et tout autre 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

On prend habituellement Topiramate Comprimés en deux prises par jour, mais votre médecin peut le prescrire en une seule prise par jour ou à une dose plus forte ou plus faible.

Il ne faut jamais arrêter de prendre Topiramate Comprimés, ni augmenter ou diminuer la dose que l'on prend 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.

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 essentiel de suivre rigoureusement les directives de votre médecin lorsque vous prenez Topiramate Comprimés. 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).

Dose habituelle :

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

Topiramate Comprimés *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.

Topiramate Comprimés n'est pas indiqué chez les enfants âgés 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.

Dose habituelle :

Chez les adultes, la posologie habituelle est de 100 mg par jour. Topiramate Comprimés 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.

Topiramate Comprimés n'est pas indiqué pour la prévention de la

migraine chez des patients âgés de moins de 18 ans.

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

Surdose :

En cas de surdosage, présentez-vous immédiatement au service des urgences le plus proche, même si vous vous sentez bien. 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.

PROCEDURE A SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

- 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. Topiramate Comprimés 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 Topiramate Comprimés 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 Topiramate Comprimés pour réduire votre risque d'avoir des calculs rénaux.
- Les effets secondaires le plus souvent signalés chez les adultes ont été les suivants : *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, diminution de l'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 Topiramate Comprimés : *difficulté à se concentrer, troubles de la mémoire, fatigue, somnolence, nervosité, diminution de l'appétit, perte de poids, infections des voies respiratoires supérieures (p. ex., rhume, bronchite), maux de tête, fièvre, picotements et comportement agressif*

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FREQUENCE ET PROCEDURE A PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et demandez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
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.		√	
	<i>Pensées suicidaires ou envie de se faire du mal</i>		√	
	<i>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)</i>		√	
	<i>Réaction allergique (peau rouge, urticaire, démangeaisons, gonflement des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge, difficulté à respirer, sifflement respiratoire, essoufflement,</i>			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FREQUENCE ET PROCEDURE A PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et demandez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	<i>Calculs rénaux (sang dans l'urine ou douleurs au bas du dos ou dans la région génitale)</i>		√	
	<i>Détérioration soudaine de la vue, vision trouble avec douleur ou rougeur oculaire</i>			√
	<i>Diminution de la transpiration et augmentation de la température corporelle (fièvre)</i>			√

éruptions cutanées, cloques, douleur buccale ou oculaire)				
---	--	--	--	--

Effets secondaires peu fréquents : de 1 à 10 cas signalés pour 1 000 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 exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de ce médicament, 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.
- Conserver à température ambiante contrôlée (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 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
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance Santé Canada Indice postal 0701D Ottawa, Ontario K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, 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^{MC} Canada à 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

La plus récente version de ce document et de la monographie complète du produit ont été préparées à l'intention des professionnels de la santé et peuvent être consultés en contactant Vanc Pharmaceuticals Inc. :

Ce dépliant a été préparé par
Vanc Pharmaceuticals Inc.
Unit-210, 2639 Viking Way
Richmond, BC V6V 3B7
Tel: 1-877-929-0699

safety@vancpharm.com
www.vancpharm.com

Date de préparation : Le 10 août 2015