

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-TOPIRAMATE

Comprimés de topiramate

Comprimés de 25 mg, 100 mg et 200 mg, destinés à la voie orale

Norme Teva

Antiépileptique / Prophylaxie de la migraine

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Ontario
Canada M1B 2K9
www.tevanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 6 mai 2011

Date de révision :
Le 22 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 278124

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose métabolique	03/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle	10/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes, Risque tératogène	09/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Renseignements destinés aux patients, Fœtotoxicité	09/2023
7.1.1 Grossesse	09/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Cas particuliers	26
7.1.1 Grossesse	26
7.1.2 Allaitement	28
7.1.3 Enfants	29
7.1.4 Personnes âgées	31
8 EFFETS INDÉSIRABLES	31
8.1 Aperçu des effets indésirables	31
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	34
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants	41
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	45

8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	46
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	51
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	51
9.4	Interactions médicament-médicament	52
9.5	Interactions médicament-aliments	62
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales.....	62
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	62
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	62
10.1	Mode d'action	62
10.2	Pharmacodynamie	62
10.3	Pharmacocinétique	65
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	68
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	68
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		69
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	69
14	ESSAIS CLINIQUES.....	70
14.1	Essais cliniques, par indication	70
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	76
15	MICROBIOLOGIE	77
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	77
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	81
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		82

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ÉPILEPSIE

TEVA-TOPIRAMATE (topiramate) est indiqué :

- en monothérapie pour la maîtrise de l'épilepsie chez les patients (adultes et enfants âgés de six ans ou plus) ayant récemment reçu un diagnostic.
- comme traitement adjuvant chez les patients (adultes et enfants âgés de deux ans ou plus) atteints d'épilepsie dont l'état n'est pas maîtrisé de façon satisfaisante avec le traitement classique.

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

TEVA-TOPIRAMATE est indiqué chez les adultes pour la prévention des céphalées migraineuses. 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 de façon satisfaisante 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 de 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 réexaminée tous les six mois. TEVA-TOPIRAMATE ne devrait pas être utilisé dans le traitement des crises migraineuses. L'innocuité et l'efficacité du topiramate dans le traitement et la prévention de l'algie de la face (ou céphalée de Horton) ou des céphalées migraineuses hémiplégiques, basilaires, ophtalmoplégiques ou transformées, n'ont pas été établies.

1.1 Enfants

Enfants (< 2 ans) : Après examen des données soumises à Santé Canada, il appert que l'innocuité et l'efficacité du topiramate n'ont pas été établies chez les enfants de moins de deux ans; par conséquent, TEVA-TOPIRAMATE n'est pas indiqué chez ces enfants (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les renseignements concernant l'emploi de ce produit chez les personnes de plus de 65 ans sont limités (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-TOPIRAMATE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou aux composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

Dans l'indication de prophylaxie de la migraine, TEVA-TOPIRAMATE est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes en mesure de procréer qui n'emploient pas une méthode de contraception hautement efficace (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [7.1.1 Grossesse](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Patients atteints d'insuffisance rénale
- Patients sous hémodialyse
- Patients atteints d'une maladie hépatique
- Traitement prophylactique de la migraine : La survenue des crises convulsives au cours de la grossesse représente un risque significatif tant pour la mère que pour l'enfant. Par conséquent, la prescription de TEVA-TOPIRAMATE pour éviter la survenue de crises convulsives l'emporte sur le risque de malformation du fœtus. Cependant, le fait de prendre TEVA-TOPIRAMATE pour prévenir les crises migraineuses ne l'emporte pas sur ce risque. Par conséquent, TEVA-TOPIRAMATE est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes en mesure de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception hautement efficace (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

On peut prendre les comprimés TEVA-TOPIRAMATE sans tenir compte des repas.

EPILEPSIE

Monothérapie

Adultes et enfants (âgés de 6 ans ou plus)

La posologie initiale cible de TEVA-TOPIRAMATE en monothérapie chez les adultes et les enfants âgés de six ans ou plus est de 100 mg/jour et la dose maximale recommandée est de 400 mg/jour, fractionnée en deux prises, selon les besoins et la tolérance du patient.

Tableau 1 – 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	Aucun	25 mg	50 mg
Soir	25 mg	25 mg	50 mg

Si le patient a besoin de 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 l’ampleur de l’ajustement posologique devraient être déterminées d’après le résultat clinique. Pour certains patients, il peut s’avérer bénéfique de suivre un programme d’ajustement moins rapide. Des doses quotidiennes supérieures à 400 mg n’ont pas été étudiées à fond. Des posologies de 500 mg/jour ont été administrées à seulement 14 patients pédiatriques dans le cadre d’essais cliniques contrôlés (voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants, Tableau 9](#)).

Traitement adjuvant

Adultes (à partir de 17 ans)

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

La posologie quotidienne recommandée à titre de dose totale d’entretien est de 200 à 400 mg/jour fractionnés en deux prises. Les doses dépassant 400 mg/jour ne semblent pas améliorer davantage la réponse et ont été associées à une fréquence plus forte d’effets indésirables. La dose maximale recommandée est de 800 mg/jour. Des doses quotidiennes supérieures à 1600 mg n’ont pas été étudiées.

Enfants (de 2 à 16 ans)

Il est recommandé d’utiliser TEVA-TOPIRAMATE comme traitement adjuvant en commençant par 25 mg (ou moins, en se basant sur une fourchette de 1 à 3 mg/kg/jour) tous les soirs pendant la première semaine, suivis d’ajustements pour atteindre une dose efficace selon les besoins 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 avec TEVA-TOPIRAMATE devrait être progressif afin de minimiser le risque de crises ou d'augmentation de la fréquence des crises. Lors d'essais cliniques, les posologies quotidiennes ont été réduites par paliers de 50 à 100 mg/jour à intervalles d'une semaine chez les adultes atteints d'épilepsie.

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

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

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

Adultes

Pour les adultes, la dose totale usuelle de TEVA-TOPIRAMATE en traitement prophylactique de la migraine est de 100 mg/jour fractionnés en deux prises. La dose prescrite et l'ampleur de l'ajustement posologique devraient être déterminées d'après le résultat clinique. Au besoin, on peut ajuster la dose à des intervalles plus espacés. L'administration de doses supérieures à 100 mg/jour n'apporte aucun avantage supplémentaire et la fréquence de certains effets indésirables augmente avec la dose (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Tableau 8](#)).

Tableau 2 – Schéma d'ajustement posologique recommandé de la dose de topiramate jusqu'à 100 mg/jour pour la prophylaxie de la migraine

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

Interruption du traitement

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

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

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du topiramate dans le traitement et la prévention de la migraine chez les enfants n'ont pas été étudiées. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'emploi chez les enfants.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 70 mL/min/1,73 m²), il est recommandé d'utiliser la moitié de la posologie recommandée pour les adultes. Le délai avant d'atteindre l'état d'équilibre sera plus long chez ces patients pour chaque dose ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique – Populations et cas particuliers, Insuffisance rénale](#)).

Patients sous hémodialyse

L'élimination de TEVA-TOPIRAMATE est 4 à 6 fois plus rapide chez les patients sous hémodialyse que chez les individus normaux. Par conséquent, une dialyse prolongée peut entraîner une baisse des concentrations de TEVA-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 TEVA-TOPIRAMATE peut se révéler nécessaire. L'ajustement de la dose supplémentaire devrait tenir compte 1) de la durée de la séance de dialyse, 2) du taux de clairance du système de dialyse utilisé et 3) de la clairance rénale réelle du topiramate chez le patient dialysé ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)).

Patients atteints d'une maladie hépatique

Chez les insuffisants hépatiques, les concentrations plasmatiques de topiramate augmentent d'environ 30 %. On ne pense pas que cette modeste augmentation justifie l'ajustement du schéma posologique de TEVA-TOPIRAMATE. On amorcera donc le traitement par TEVA-TOPIRAMATE à la même posologie et selon le même schéma que pour les sujets présentant une fonction hépatique normale. L'ajustement posologique chez ces patients doit être guidé par les résultats cliniques, c'est-à-dire la maîtrise des crises convulsives et la limitation des effets indésirables. Le délai avant d'atteindre l'état d'équilibre sera plus long chez ces patients pour chaque dose ([voir 10.3 Pharmacocinétique – Populations et cas particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

Personnes âgées

Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

4.4 Administration

TEVA-TOPIRAMATE est offert sous forme de comprimés pour administration orale. Les comprimés ne doivent pas être divisés.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Des surdosages avec du topiramate ont été signalés. Les signes et symptômes comprenaient : convulsions, somnolence, troubles de la parole, vue brouillée, 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 comprenant plusieurs médicaments, dont le topiramate.

Un surdosage de topiramate peut entraîner une acidose métabolique grave ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Acidose métabolique](#)).

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

En cas de surdosage, on doit arrêter le traitement par le topiramate et instaurer un traitement de soutien général jusqu'à ce que les signes de toxicité clinique aient diminué ou soient résolus. L'hémodialyse s'est révélée un moyen efficace d'éliminer le topiramate de l'organisme. Il faut veiller à bien hydrater le patient.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 25 mg, 100 mg, 200 mg	Amidon de maïs prégélifié, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, oxyde de fer jaune (100 mg), oxyde de fer rouge (200 mg), polydextrose (25 mg), polyéthylèneglycol, polysorbate (100 mg), silice colloïdale, stéarate de magnésium, triacétate de glycérol et triacétine (25 mg).

Présentation des formes pharmaceutiques

TEVA-TOPIRAMATE (topiramate) est présenté sous forme de comprimés dans les teneurs suivantes :

25 mg : Un comprimé blanc à blanc cassé, rond, pelliculé, portant l'inscription gravée **N** sur un côté et **25** sur l'autre.

100 mg : Un comprimé jaune, rond, pelliculé, portant l'inscription gravée **N** sur un côté et **100** sur l'autre.

200 mg : Un comprimé de couleur saumon, rond, pelliculé, portant l'inscription gravée **N** sur un côté et **200** sur l'autre.

Les comprimés TEVA-TOPIRAMATE sont offerts dans des flacons en PEHD munis de bouchons protège-enfants en polypropylène blanc renfermant un desséchant; le flacon renferme 60 ou 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'arrêt d'un traitement par des médicaments antiépileptiques (MAE), y compris TEVA-TOPIRAMATE, devrait être progressif, afin de limiter le risque d'apparition des crises

épileptiques ou d'augmentation de la fréquence des crises. Lors d'essais cliniques chez des adultes atteints d'épilepsie, les posologies ont été réduites par paliers de 50 à 100 mg/jour à intervalles d'une semaine. Lors d'essais cliniques chez des enfants, le traitement par le topiramate a été arrêté progressivement sur une période allant de deux à huit semaines ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique – ÉPILEPSIE, Interruption du traitement](#)).

Chez les patients n'ayant pas d'antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie, l'arrêt de TEVA-TOPIRAMATE devrait se faire de façon progressive afin de limiter le risque d'apparition de crises épileptiques 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 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique – PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE, Interruption du traitement](#)).

Dans un cas où il faut arrêter rapidement le traitement par TEVA-TOPIRAMATE pour des raisons médicales, une surveillance appropriée du patient est recommandée ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique – ÉPILEPSIE, Interruption du traitement](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique – PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE, Interruption du traitement](#)).

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) pour des informations sur les données obtenues chez les animaux.

Conduite automobile et utilisation de machines

TEVA-TOPIRAMATE agit sur le système nerveux central et peut produire de la somnolence, des étourdissements ou d'autres symptômes apparentés. Il peut également causer des troubles visuels et/ou embrouiller la vue. Comme ces effets peuvent être dangereux en cas de conduite d'un véhicule ou d'utilisation de machines, les patients doivent être avertis de ne pas conduire et de ne pas faire fonctionner de machines complexes ou s'adonner à des activités dangereuses jusqu'à ce que leur expérience de TEVA-TOPIRAMATE soit suffisamment grande pour leur permettre de déterminer si le médicament nuit ou non à leurs capacités mentales et motrices ([voir RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS](#)).

Systeme endocrinien/métabolisme

Hyperammoniémie et encéphalopathie

Qu'il soit pris seul ou en concomitance avec de l'acide valproïque ou d'autres médicaments antiépileptiques, le topiramate peut causer une hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie. Bien que l'hyperammoniémie puisse être asymptomatique, les symptômes cliniques de l'encéphalopathie hyperammonémique comprennent souvent des altérations aiguës du niveau de conscience et/ou de la fonction cognitive s'accompagnant de léthargie ou de vomissements. L'hypothermie peut aussi être une manifestation de l'hyperammoniémie. Chez les patients utilisant le topiramate et le valproate en concomitance, cet effet indésirable peut se produire après le début du traitement par le topiramate ou après une augmentation de

la dose quotidienne de topiramate. L'encéphalopathie induite par le traitement a aussi été signalée sans hyperammoniémie (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Si une hyperammoniémie est soupçonnée, il est recommandé de surveiller les taux sériques d'ammoniaque (voir ci-dessous Surveillance de l'hyperammoniémie et de l'encéphalopathie). Si des concentrations sériques élevées d'ammoniaque persistent, envisager d'arrêter le topiramate et/ou l'acide valproïque. Les signes et symptômes de l'encéphalopathie hyperammonémique peuvent diminuer avec de l'arrêt de l'un ou l'autre des médicaments.

Des patients ayant des erreurs innées du métabolisme ou une activité mitochondriale hépatique réduite peuvent présenter un risque accru d'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie. Bien qu'aucune étude sur le sujet n'ait été menée, le traitement par le topiramate ou l'interaction entre le topiramate et l'acide valproïque administrés en concomitance pourraient exacerber des anomalies existantes ou révéler des déficiences chez des personnes à risque.

Hyperammoniémie/encéphalopathie avec le topiramate en monothérapie

Depuis la commercialisation : Des cas d'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie ont été signalés chez des patients adultes qui prenaient uniquement du topiramate (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Essais cliniques : 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 (fréquence plus élevée que la limite supérieure de la normale – placebo : 22 %; topiramate à 50 mg/jour : 26 %; topiramate à 100 mg/jour : 41 %). Des enfants de moins de deux ans qui ont reçu du topiramate comme adjuvant pour le traitement de crises d'épilepsie partielles ont aussi présenté de l'hyperammoniémie (placebo : 8 %; topiramate à 5 mg/kg/jour : 10 %; topiramate à 15 mg/kg/jour : 0 %; topiramate à 25 mg/kg/jour : 9 %). TEVA-TOPIRAMATE n'est pas indiqué pour la prophylaxie de la migraine chez les patients de moins de 18 ans, et il n'est jamais indiqué chez les enfants de moins de deux ans (voir [1.1 Enfants](#)).

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

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

Depuis la commercialisation : Dans les rapports de pharmacovigilance depuis la commercialisation, l'administration concomitante de topiramate et d'acide valproïque a été

associée à une hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie chez des patients ayant toléré l'un ou l'autre de ces médicaments pris isolément. Le risque d'encéphalopathie est plus important dans le cas d'un traitement associant le topiramate et l'acide valproïque que dans le cas d'un traitement par l'acide valproïque en monothérapie. Cet événement indésirable n'est pas dû à une interaction pharmacocinétique ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament – Agents antiépileptiques](#)).

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

Surveillance de l'hyperammoniémie et de l'encéphalopathie

Des augmentations asymptomatiques des taux sériques d'ammoniaque peuvent se produire au cours d'un traitement par le topiramate et nécessitent une surveillance étroite. Chez les patients qui présentent des vomissements inexplicables, une léthargie, de la confusion ou d'autres changements de l'état mental ou une hypothermie, associés à tout traitement par du topiramate, on doit envisager une encéphalopathie hyperammonémique comme possible cause de ces symptômes et mesurer le taux d'ammoniaque sérique. Une hyperammoniémie peut être présente malgré des résultats normaux aux tests de la fonction hépatique ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Hypothermie associée à l'utilisation concomitante d'acide valproïque](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament – Agents antiépileptiques](#)).

Une encéphalopathie induite par le traitement peut survenir avec ou sans hyperammoniémie; des taux sériques normaux d'ammoniaque ne peuvent pas être utilisés pour écarter l'hypothèse d'une encéphalopathie induite par le traitement.

Hypothermie lors du traitement concomitant par l'acide valproïque

Des cas d'hypothermie (baisse non intentionnelle de la température corporelle au-dessous de 35 °C [95 °F]), s'accompagnant ou non d'hyperammoniémie, ont été signalés chez des patients qui prenaient du topiramate et de l'acide valproïque en concomitance. Cet effet indésirable survenu chez ces patients peut se produire après l'instauration du traitement par le topiramate ou après l'augmentation de la dose quotidienne de topiramate ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament – Acide valproïque](#)). Il faut envisager de cesser le traitement par le topiramate ou l'acide valproïque chez les patients qui font de l'hypothermie, laquelle peut se manifester par diverses anomalies cliniques comme la léthargie, la confusion, le coma et des altérations importantes des systèmes majeurs tels que les appareils cardiovasculaire et respiratoire. La prise en charge et l'évaluation clinique doivent inclure la mesure des taux

d'ammoniaque dans le sang ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Hyperammoniémie et encéphalopathie](#)).

Oligohidrose et hyperthermie

L'oligohidrose (diminution de la transpiration), l'anhydrose et l'hyperthermie (élévation de la température corporelle au-dessus de la normale) nécessitant l'hospitalisation dans de rares cas, dont certains ont été mortels, ont été signalés 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. Les patients traités par TEVA-TOPIRAMATE, et notamment les patients pédiatriques, doivent être surveillés de près 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.

Il faut faire preuve de prudence lorsque TEVA-TOPIRAMATE est prescrit en concomitance avec d'autres médicaments ayant tendance à prédisposer les patients aux troubles liés à la chaleur. Parmi ces médicaments, on peut citer, sans en exclure d'autres, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les agents à activité anticholinergique ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Acidose métabolique

Une acidose métabolique hyperchlorémique à trou non anionique (c.-à-d. diminution du taux sérique de bicarbonates 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 bicarbonates 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, mais elle peut se produire n'importe quand durant le traitement. La diminution est généralement légère à modérée (diminution moyenne de 4 mmol/L aux doses de 100 mg/jour ou plus chez les adultes et d'environ 6 mg/kg/jour chez les enfants). De rares patients ont affiché des taux inférieurs à 10 mmol/L. 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 de plus de 16 ans, la fréquence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonates en cours de traitement (< 20 mmol/L lors de deux visites consécutives ou de la dernière visite) dans des essais cliniques contrôlés pour traitement adjuvant de l'épilepsie s'est élevée à 32 % avec une dose de 400 mg/jour par rapport à 1 % dans le cas du placebo. On a observé une acidose métabolique à des doses de seulement 50 mg/jour. Dans ces essais, la fréquence d'un taux sérique anormal très faible de bicarbonates (c.-à-d. valeur absolue

< 17 mmol/L et diminution > 5 mmol/L par rapport à la valeur avant traitement) a été de 3 % avec la dose de 400 mg/jour et de 0 % pour le placebo. Dans l'essai sur la monothérapie, la fréquence était de 1 % avec la dose de 50 mg/jour et de 7 % avec la dose de 400 mg/jour. Les taux sériques de bicarbonates n'ont pas été évalués de façon systématique à des doses supérieures à 400 mg/jour.

Dans des essais contrôlés par placebo pour le traitement adjuvant du syndrome de Lennox-Gastaut ou des crises partielles réfractaires chez les enfants (2 à 16 ans), la fréquence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonates 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, la fréquence d'un taux sérique anormal très faible de bicarbonates (c.-à-d. valeur absolue < 17 mmol/L et diminution > 5 mmol/L par rapport à la valeur avant traitement) a été de 11 % pour le topiramate et de 0 % pour le placebo.

La fréquence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonates en cours de traitement dans des essais contrôlés par placebo chez les adultes pour la prophylaxie de la migraine s'est élevée à 44 % avec une dose de 200 mg/jour, à 39 % avec une dose de 100 mg/jour, à 23 % avec une dose de 50 mg/jour et à 7 % avec le placebo. Dans ces essais, la fréquence d'un taux sérique anormal très faible de bicarbonates (c.-à-d. 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 de < 1 % avec le placebo.

Bien que ce médicament ne soit jamais indiqué chez les patients de moins de deux ans (*voir 1 INDICATIONS*), dans un essai contrôlé mené auprès de cette population, le topiramate a entraîné une acidose métabolique nettement plus marquée chez ces patients que chez les enfants plus âgés et les adultes ayant pris part à d'autres essais contrôlés. La différence moyenne entre les groupes (topiramate à 25 mg/kg/jour p/r au placebo) a été de -5,9 mEq/L pour le bicarbonate. La fréquence de l'acidose métabolique (définie par un taux de bicarbonate sérique < 20 mEq/L) était de 0 % pour le placebo, de 30 % pour la dose de 5 mg/kg/jour, de 50 % pour la dose de 15 mg/kg/jour et de 45 % pour la dose de 25 mg/kg/jour.

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

Chez des patients de 6 à 15 ans qui ont reçu une monothérapie dans le cadre d'un essai comparatif sur l'épilepsie, la fréquence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate en cours de traitement s'est élevée à 9 % avec la dose de 50 mg/jour par rapport à 25 % avec la dose de 400 mg/jour. Dans cet essai, la fréquence d'un taux sérique anormal très faible de bicarbonate (valeur absolue < 17 mEq/L et diminution > 5 mEq/L par rapport à la valeur avant traitement) a été de 1 % avec la dose de 50 mg/jour et de 6 % avec la dose de 400 mg/jour.

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

L'acidose métabolique aiguë ou chronique peut se manifester par de l'hyperventilation, des symptômes non spécifiques comme de la fatigue et de l'anorexie ou donner lieu à des séquelles graves comme l'arythmie ou la stupeur. Une acidose métabolique chronique non traitée peut accroître le risque de lithiase rénale ou de néphrocalcinose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale, Calculs rénaux](#)) ou entraîner une ostéomalacie (appelée rachitisme chez les enfants) et/ou de l'ostéoporose s'accompagnant d'un risque accru de fractures.

Une acidose métabolique chronique chez les enfants peut également ralentir le taux de croissance, ce qui peut aboutir à une taille définitive réduite. L'effet du topiramate sur la croissance et les séquelles osseuses n'a pas été étudié de façon systématique dans des essais contrôlés de longue durée. Une étude ouverte d'une durée d'un an a été menée chez 63 enfants de 6 à 15 ans ayant reçu un diagnostic récent ou nouveau d'épilepsie. L'objectif de cette étude était de comparer les effets du topiramate avec ceux du lévétiracétam sur la croissance, le développement et la minéralisation osseuse. L'efficacité n'a pas été étudiée. Les 24 patients ayant reçu le topiramate ont poursuivi l'étude jusqu'à sa fin. Par comparaison avec les patients sous lévétiracétam, les patients sous topiramate ont accusé une réduction statistiquement significative de la variation annuelle moyenne du poids corporel et de la densité minérale osseuse initiaux. Une tendance similaire a été observée en ce qui a trait à la taille et à la vitesse de croissance, mais elle n'était pas statistiquement significative. Les deux groupes de traitement ont présenté une croissance continue, mais celle-ci était plus lente chez les patients sous topiramate. L'exposition au topiramate a également entraîné une modification des marqueurs biochimiques de la minéralisation osseuse, telles la parathormone et la 25-hydroxyvitamine D. Aucune lésion traumatique ni fracture ou chute n'ont été observées dans l'un ou l'autre des groupes. Hormis l'acidose métabolique, les autres facteurs de confusion n'ont pu être écartés.

Les résultats d'une étude menée en mode ouvert sur le traitement de longue durée de nourrissons et de bambins souffrant d'épilepsie partielle réfractaire pendant une période pouvant aller jusqu'à un an ont révélé une réduction des SCORES Z, par rapport aux valeurs de départ, pour ce qui est de la taille, du poids et de la circonférence de la tête comparativement aux données normatives appariées selon l'âge et le sexe; soulignons cependant que les patients atteints d'épilepsie sont susceptibles d'avoir un taux de croissance différent de celui des autres enfants. Une corrélation a été notée entre les réductions des SCORES Z pour la taille et le poids, et le degré d'acidose. Un traitement par le topiramate qui cause une acidose métabolique durant la grossesse peut entraîner des effets indésirables chez le fœtus ainsi qu'une acidose métabolique chez le nouveau-né en raison de la transmission possible du topiramate au fœtus.

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

Baisse du taux de potassium sérique lors de la coadministration 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 % (3/12) des sujets sous topiramate seul et 25 % (3/11) des sujets sous HCTZ seul avaient un taux de potassium sérique < 3,6 mEq/L, comparativement à 61 % (14/23) des sujets recevant les deux traitements en association. L'un des sujets hypokaliémiques recevant les traitements en concomitance avait aussi obtenu des résultats anormaux à l'ÉCG (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 la coadministration de TEVA-TOPIRAMATE et de l'hydrochlorothiazide (voir [9.4 Interactions médicament-médicament – Autres interactions médicamenteuses, Hydrochlorothiazide \(HCTZ\)](#)).

Supplémentation nutritionnelle

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Chez les insuffisants hépatiques, TEVA-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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Dans le cadre d'essais cliniques, il a été observé que le taux sérique de bicarbonates 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme](#)).

Le topiramate pris seul ou en traitement concomitant avec l'acide valproïque peut causer une hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Hyperammoniémie et encéphalopathie](#)).

Hypokaliémie observée lors d'un traitement concomitant avec l'hydrochlorothiazide :

Lors d'une étude d'interactions médicamenteuses comprenant l'hydrochlorothiazide (HCTZ), 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 HCTZ seul, comparativement à 61 % (14/22) des sujets recevant les deux traitements à la fois ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Baisse du taux de potassium sérique lors de la coadministration d'hydrochlorothiazide](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament – Autres interactions médicamenteuses, Hydrochlorothiazide \(HCTZ\)](#)).

Système nerveux

Effets sur le système nerveux central (SNC)

Les effets indésirables associés le plus souvent avec l'utilisation du topiramate relevaient du SNC et ils ont été observés tant chez la population atteinte d'épilepsie que chez celle atteinte de migraine. 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 d'essais contrôlés sur le traitement adjuvant de l'épilepsie par le topiramate, ces effets étaient habituellement légers à modérés et survenaient ordinairement au début du traitement. Bien que la fréquence du ralentissement psychomoteur ne semble pas être proportionnelle à la dose, la fréquence des troubles du langage et de la difficulté à se concentrer ou à maintenir son attention augmentait au fur et à mesure qu'on augmentait la posologie dans les six études à double insu, ce qui laisse croire que ces manifestations seraient proportionnelles à la dose ([voir 8.1 Aperçu des effets indésirables – ÉPILEPSIE, Traitement adjuvant](#)).

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 les patients recevant le topiramate. Ces effets comprenaient : anorexie, étourdissements, troubles de mémoire, somnolence, troubles du langage et difficulté de la concentration et de l'attention. La plupart de ces effets ont été d'intensité légère à modérée, et certains ont entraîné l'abandon du traitement ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – 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 monothérapeutique de l'épilepsie ait été nettement plus longue que la

durée des essais sur le traitement adjuvant de l'épilepsie, 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 commun du topiramate. La paresthésie était plus fréquemment signalée lors des essais de prophylaxie de la migraine et de traitement monothérapeutique de l'épilepsie que lors des essais de traitement adjuvant de l'épilepsie. La fréquence plus élevée lors des essais sur le traitement de l'épilepsie en monothérapie pourrait être liée aux concentrations plasmatiques plus fortes de topiramate obtenues dans les essais en monothérapie. Dans la majorité des cas, la paresthésie n'entraînait pas l'arrêt du traitement.

Fonction visuelle

Syndrome de myopie aiguë et de glaucome secondaire à angle fermé

On a signalé chez des patients recevant le topiramate un syndrome consistant en une myopie aiguë associée à un glaucome secondaire à angle fermé. Dans la très grande majorité des cas, le syndrome a été considéré comme grave et est survenu chez des patients qui n'avaient aucuns antécédents d'anomalies oculaires. Aucune relation avec la dose n'a pu être clairement établie. Les symptômes comprennent une diminution rapide de l'acuité visuelle et/ou une douleur oculaire. Les constatations ophtalmologiques peuvent inclure les manifestations suivantes, sans toutefois s'y limiter : diplopie, myopie, mydriase (dilatation de la pupille), vue brouillée, œdème de la cornée, diminution de la profondeur de la chambre antérieure, hyperhémie oculaire (rougeur), décollement choroïdien, décollement de l'épithélium pigmentaire, stries maculaires (présence de lignes sur la surface de la rétine), augmentation de la pression intraoculaire, scotome (tache aveugle ou perte partielle de la vue) et perte soudaine de la vision bilatérale. Une mydriase peut être ou ne pas 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 surviennent généralement entre quelques jours et un mois après le commencement du traitement par le topiramate. Contrairement au glaucome primitif à angle fermé (qui est rare chez les patients de moins de 40 ans), le glaucome secondaire à angle fermé associé au traitement par le topiramate a été signalé chez des enfants de même que chez des adultes. Le traitement principal pour corriger ces symptômes consiste à interrompre le traitement par TEVA-TOPIRAMATE aussi rapidement que possible, selon le jugement du médecin traitant. D'autres mesures, en plus de l'interruption du traitement par TEVA-TOPIRAMATE, peuvent s'avérer utiles ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Dans tous les cas aigus de vue brouillée et/ou de douleur ou rougeur oculaire, on recommande de consulter immédiatement un ophtalmologiste ou 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 cécité permanente.

La maculopathie, comprenant les anomalies du champ visuel, a été très rarement signalée dans les rapports en postcommercialisation (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Anomalies du champ visuel

Des anomalies du champ visuel, qui ne dépendent pas d'une pression intraoculaire élevée, ont été signalées chez des patients traités par le topiramate. Bien que la plupart des cas survenus dans le cadre des essais cliniques se soient résolus, certains ont été irréversibles après l'arrêt du traitement par le topiramate. Si des troubles visuels surviennent à tout moment pendant le traitement par le topiramate, il faut envisager l'arrêt du traitement.

Troubles psychiatriques

Idées et comportements suicidaires

Des idées et des comportements suicidaires ont été signalés chez des patients traités par des agents antiépileptiques, dans plusieurs indications.

Tous les patients traités par des MAE, quelle que soit l'indication, doivent faire l'objet d'une surveillance à la recherche d'idées ou de comportements suicidaires, et un traitement approprié doit être envisagé le cas échéant. Il faut recommander aux patients (et à leurs aidants) de demander des conseils médicaux en cas d'apparition d'idées ou de comportements suicidaires.

Une méta-analyse de la FDA portant sur des essais randomisés et contrôlés par placebo, dans lesquels des MAE étaient utilisés pour des indications variées, a mis en évidence un petit risque accru d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités avec ces médicaments. Le mécanisme de ce risque est inconnu.

Au total, 43 892 patients ont été traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo inclus dans la méta-analyse. Environ 75 % de ces patients étaient traités pour des indications autres que l'épilepsie et, pour la majorité de ces indications autres que l'épilepsie, le traitement (MAE ou placebo) était administré en monothérapie. Les patients présentant une épilepsie représentaient approximativement 25 % du nombre total de patients traités dans ces essais cliniques contrôlés par placebo et, pour la majorité des patients épileptiques, le traitement (MAE ou placebo) était administré en complément d'autres MAE (c.-à-d. que dans les deux bras thérapeutiques les patients étaient traités avec un ou plusieurs MAE). Ainsi, la petite augmentation de risque d'idées et de comportements suicidaires rapportée par la méta-analyse (0,43 % pour les patients sous MAE p/r à 0,24 % pour les patients sous placebo) repose en grande partie sur des patients qui ont reçu le traitement en monothérapie (MAE ou placebo) pour des indications autres que l'épilepsie. Le schéma de l'étude ne permet pas d'estimer le risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des MAE, à la fois parce que cette population est minoritaire dans l'étude et que l'adjonction de traitements par MAE supplémentaires dans les deux bras fausse la comparaison médicament-placebo.

Fonction rénale

Calculs rénaux

Un total de 32 patients (1,5 %) sur 1715 exposés au topiramate pendant sa mise au point comme traitement adjuvant de l'épilepsie ont signalé la survenue de calculs rénaux, ce qui représente une fréquence environ 10 fois plus élevée que ce qu'on peut prévoir dans une population similaire non traitée (rapport h/f : 27 hommes sur 1092; 5 femmes sur 623). Dans les études à double insu portant sur le traitement monothérapeutique de l'épilepsie, un total de 8 patients adultes sur 886 (0,9 %) ont signalé l'apparition de calculs rénaux. Dans la population générale, les facteurs de risque de 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 d'hypercalciurie (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Acidose métabolique](#)). L'analyse par régression logistique des données des études cliniques n'a pas permis aux expérimentateurs d'établir de rapport entre la formation de calculs rénaux et la posologie moyenne de topiramate, la durée du traitement ou l'âge. Parmi les facteurs de risque évalués, seule l'appartenance au sexe masculin était corrélée 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 en réduisant l'excrétion du citrate urinaire et en augmentant le pH urinaire. L'utilisation concomitante de TEVA-TOPIRAMATE — un faible inhibiteur de l'anhydrase carbonique — et d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pourrait créer un milieu physiologique qui augmente le risque de formation de calculs rénaux; cette combinaison doit donc être évitée (*voir* [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Les patients, spécialement 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 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 la formation de calculs pendant le traitement par TEVA-TOPIRAMATE.

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 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 dont la fonction rénale est 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 [4.1 Considérations posologiques](#)).

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

- **Risque tératogène**

Lorsque des femelles gravides de plusieurs espèces d'animaux ont reçu le topiramate à des doses cliniquement pertinentes, des malformations structurales, y compris des anomalies craniofaciales et un poids foetal réduit, sont survenues chez leur progéniture. Chez l'être humain, le topiramate traverse le placenta et des concentrations similaires ont été signalées dans le cordon ombilical et le sang maternel.

TEVA-TOPIRAMATE peut nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Des données des registres de grossesses indiquent que les nourrissons qui ont été exposés au topiramate *in utero* courent un risque accru de malformations congénitales (p. ex. fente labiale et/ou fente palatine [fentes labiopalatines], hypospadias et anomalies touchant divers organes ou parties du corps comme les membres et le cœur) et de troubles du neurodéveloppement (p. ex. troubles du spectre de l'autisme et déficience intellectuelle). De tels cas ont été signalés avec le topiramate en monothérapie et dans le cadre d'un schéma polythérapeutique (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

De plus, les données provenant de ces registres et d'autres études indiquent que l'utilisation de MAE en traitement d'association pourrait entraîner un risque accru d'effet tératogène par comparaison à une monothérapie. Le risque a été observé à toutes les doses et les effets ont été rapportés comme étant dépendants de la dose. Chez les femmes traitées avec le topiramate qui ont eu un enfant présentant une malformation congénitale, il semble que le risque de malformations lors de grossesses suivantes soit accru en cas d'exposition au topiramate. Il existe un risque accru de travail et d'accouchement prématurés associé à l'utilisation des MAE, y compris le topiramate.

La proportion de femmes ayant donné naissance à un bébé de faible poids (< 2500 grammes) 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 de MAE, selon les données du registre. Un registre de grossesses a rapporté une augmentation de la fréquence de nourrissons de petits poids pour leur âge gestationnel (PAG : défini comme un poids à la naissance en dessous du 10^e percentile corrigé pour leur âge gestationnel, stratifié par sexe) parmi ceux exposés au topiramate en monothérapie *in utero*. Un PAG a été observé à toutes les doses et est dépendant de la dose. La prévalence d'un PAG est plus importante chez les femmes qui ont reçu des doses plus élevées de topiramate pendant la grossesse. De plus, la prévalence du PAG chez les femmes qui ont continué à utiliser le topiramate tard au cours de la grossesse est plus élevée que chez les femmes ayant arrêté son utilisation avant le troisième trimestre. Ces données indiquent que la survenue globale d'un PAG chez les nouveau-nés exposés au topiramate *in utero* était de 18 % par comparaison à 7 % dans le groupe de référence. Les conséquences à

long terme d'un PAG n'ont pas pu être déterminées. Aucun lien de causalité n'a été établi pour un petit poids à la naissance et un PAG.

Il faut prendre en considération les bienfaits et les risques de TEVA-TOPIRAMATE avant de l'administrer aux femmes en mesure de procréer (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Renseignements destinés aux patients, Fœtotoxicité et 7.1.1 Grossesse – ÉPILEPSIE](#)). On ne doit utiliser TEVA-TOPIRAMATE durant la grossesse que si les avantages possibles l'emportent sur le risque. Si une patiente utilise ce médicament durant une grossesse ou devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée du danger potentiel pour le fœtus (voir [7.1.1 Grossesse – ÉPILEPSIE](#)).

Réactions cutanées graves

De graves réactions cutanées (syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) ont été signalées chez des patients sous topiramate (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). La majorité des cas se sont produits chez des patients qui prenaient en concomitance d'autres médicaments présentant une association connue avec le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. Certains cas ont également été observés chez des patients qui ne recevaient que du topiramate. La période de latence la plus fréquemment signalée (le temps de latence a pu être évalué dans la moitié des cas) a été de 3 semaines à 4 mois après le début du traitement par le topiramate. On recommande de renseigner les patients sur les signes de réaction cutanée grave. L'administration de TEVA-TOPIRAMATE doit être interrompue en cas de présomption de syndrome de Stevens-Johnson ou d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

Renseignements destinés aux patients

Le médecin qui prescrit TEVA-TOPIRAMATE doit fournir les consignes suivantes aux patients :

1. Troubles oculaires

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

2. Oligohidrose et hyperthermie

On doit surveiller de près les patients sous TEVA-TOPIRAMATE, particulièrement 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, en l'absence de traitement, 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 leur famille du fait que les MAE, y compris TEVA-TOPIRAMATE, peuvent accroître le risque de pensées et de comportements suicidaires et leur conseiller d'être à l'affût de l'apparition ou de l'aggravation de signes et symptômes de dépression, des changements inhabituels de l'humeur ou du comportement ou de l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires ou d'idées autodestructrices. Les comportements inquiétants doivent être signalés immédiatement à un professionnel de la santé.

5. Altération des 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 et de troubles de la vision et leur conseiller de ne pas conduire de véhicule ou faire fonctionner de machines tant qu'ils n'auront pas pris TEVA-TOPIRAMATE suffisamment longtemps pour pouvoir évaluer si le médicament nuit à leurs fonctions mentales, motrices et/ou visuelles.

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

6. Hyperammoniémie et encéphalopathie

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

On doit conseiller aux patients de communiquer avec un professionnel de la santé s'ils présentent une léthargie, des vomissements, une altération de l'état mental inexplicables ou une hypothermie (température corporelle < 35 °C [95 °F]).

7. Calculs rénaux

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

8. Réactions cutanées graves

Les patients doivent être informés des signes et symptômes précoces de réactions cutanées graves qui, sans s'y limiter, comprennent les maux de gorge, la fièvre et les ulcères buccaux. Comme ceux-ci peuvent témoigner d'une réaction grave, les patients doivent également être avertis d'en signaler la survenue sans délai à un médecin, même s'ils sont légers ou qu'ils surviennent après une utilisation prolongée du médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions cutanées graves](#)).

9. Fœtotoxicité

Il faut informer les femmes enceintes et les femmes en mesure de procréer que la prise de TEVA-TOPIRAMATE durant la grossesse peut causer des effets toxiques sur le fœtus, y compris une augmentation du risque de troubles du neurodéveloppement (p. ex. troubles du spectre de l'autisme et déficience intellectuelle), ainsi que de malformations congénitales (p. ex. fente labiale et/ou fente palatine [fentes labiopalatines], hypospadias et anomalies touchant divers organes ou parties du corps comme les membres et le cœur). Les fentes labiopalatines se produisent tôt durant la grossesse, avant même le moment où bon nombre de femmes apprennent qu'elles sont enceintes. L'acidose métabolique chronique qui peut être associée à la prise de TEVA-TOPIRAMATE durant la grossesse peut aussi représenter un risque pour le fœtus. S'il y a lieu, on doit conseiller d'autres options thérapeutiques aux femmes enceintes et aux femmes en mesure de procréer (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

Lorsqu'on envisage de prescrire TEVA-TOPIRAMATE, il faut avertir les femmes en mesure de procréer qui n'ont pas l'intention de devenir enceintes d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant qu'elles prennent le médicament et de prendre en considération le fait que le topiramate peut diminuer l'efficacité des contraceptifs contenant des œstrogènes ou contenant seulement un progestatif (voir [9.4 Interactions médicament-médicament – Autres interactions médicament-médicament, Contraceptifs](#)).

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

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

Traitement prophylactique de la migraine : Pour la prévention des crises migraineuses, les bienfaits de TEVA-TOPIRAMATE ne l'emportent pas sur le risque de malformation fœtale associé à cette substance. Par conséquent, TEVA-TOPIRAMATE est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes en mesure de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception hautement efficace (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7.1.1 Grossesse](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

ÉPILEPSIE

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

Les femmes en mesure de procréer doivent être conseillées par un spécialiste. La nécessité d'un traitement par des MAE doit être revue lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes enceintes qui reçoivent un traitement pour l'épilepsie, l'arrêt soudain d'un MAE doit être évité, car cela peut entraîner des crises convulsives perthérapeutiques pouvant avoir des conséquences graves pour la femme et l'enfant à naître. La monothérapie doit être privilégiée dans la mesure du possible, car le traitement par plusieurs MAE pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales que la monothérapie, selon les antiépileptiques utilisés en concomitance.

Risque lié au topiramate

Lorsqu'il est administré à une femme enceinte, TEVA-TOPIRAMATE peut nuire au fœtus, y compris en augmentant le risque de malformations congénitales et de troubles du neurodéveloppement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes, Risque tératogène](#)). TEVA-TOPIRAMATE ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient les risques. Si une patiente est enceinte ou le devient au cours du traitement par ce médicament, elle doit être informée des risques auxquels son fœtus est exposé. Si une femme planifie une grossesse, une consultation de préconception est recommandée afin de réévaluer le traitement et d'envisager d'autres options thérapeutiques. En cas d'administration au cours du premier trimestre de grossesse, il faut exercer une surveillance prénatale étroite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Renseignements destinés aux patients, Fœtotoxicité](#)).

Le traitement par TEVA-TOPIRAMATE peut causer une acidose métabolique. L'effet de l'acidose métabolique induite par le topiramate pendant la grossesse n'a pas été étudié; cependant, on sait que l'acidose métabolique (attribuable à d'autres causes) survenant pendant une grossesse peut provoquer une diminution de la croissance du fœtus, une diminution de l'oxygénation du fœtus ou la mort du fœtus ainsi qu'affecter la capacité du fœtus à tolérer le travail pendant la mise bas. Les patientes enceintes doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter une éventuelle acidose métabolique et être traitées de la même façon que si elles n'étaient pas enceintes. Les nouveau-nés de mères traitées par TEVA-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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Acidose métabolique](#)).

Femmes en mesure de procréer

Les données des registres de grossesses indiquent que les nourrissons qui ont été exposés au topiramate *in utero* courent un risque accru de fente labiale et/ou de fente palatine (fentes labiopalatines) ([voir Données des registres de grossesses ci-dessous](#)) et de troubles du neurodéveloppement (p. ex. troubles du spectre de l'autisme et déficience intellectuelle). Avant d'instaurer un traitement par le topiramate chez une femme en mesure de procréer, il faut effectuer un test de grossesse et s'assurer qu'elle utilise une méthode de contraception hautement efficace. La patiente doit être pleinement informée des risques liés à l'utilisation de TEVA-TOPIRAMATE durant la grossesse. Il faut prendre en considération les bienfaits et les risques associés à TEVA-TOPIRAMATE lorsqu'on prescrit ce médicament à des femmes en mesure de procréer. Les femmes à qui on a décidé de prescrire TEVA-TOPIRAMATE et qui ne souhaitent pas devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament – Autres interactions médicament-médicament, Contraceptifs](#)). Il faut informer les femmes qui prévoient de devenir enceintes des risques et des bienfaits de TEVA-TOPIRAMATE en cours de grossesse et envisager chez elles des options thérapeutiques de rechange ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Renseignements destinés aux patients, Fœtotoxicité](#)).

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

Travail et accouchement

TEVA-TOPIRAMATE peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il existe un risque accru de travail et d'accouchement prématurés associé à l'utilisation des MAE, y compris le topiramate.

TEVA-TOPIRAMATE ne doit être utilisé pendant la grossesse que si l'avantage thérapeutique potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

La survenue d'une acidose métabolique induite par le topiramate chez la mère et/ou le fœtus pourrait nuire à la capacité du fœtus à tolérer le travail.

Données des registres de grossesses

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

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

Traitement prophylactique de la migraine : Comme la survenue de crises convulsives durant la grossesse entraîne un risque notable pour la mère et l'enfant, les bienfaits de TEVA-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 de TEVA-TOPIRAMATE ne l'emportent pas sur le risque de malformation fœtale associé à cette substance. Par conséquent, TEVA-TOPIRAMATE est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes en mesure de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception hautement efficace (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

7.1.2 Allaitement

Le topiramate est excrété dans le lait des rates en lactation. L'excrétion de topiramate dans le lait maternel humain n'a pas été évaluée dans des études contrôlées. Toutefois, certaines observations chez les patientes suggèrent que le topiramate est excrété de façon importante dans le lait maternel humain. Des cas de diarrhée et de somnolence ont été signalés chez les enfants allaités par des mères recevant un traitement par le topiramate. En conséquence, une décision doit être prise pour, soit arrêter l'allaitement, soit arrêter TEVA-TOPIRAMATE en

prenant en compte le bienfait de l'allaitement pour l'enfant et le bienfait du médicament pour la mère. La prudence est de mise lorsqu'il s'agit d'administrer le topiramate aux femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

ÉPILEPSIE

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 contrôlé par placebo mené à double insu avec répartition aléatoire, on a évalué l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de la préparation liquide de topiramate pour voie orale et des capsules à saupoudrer de topiramate utilisées comme adjuvants à un autre MAE chez des nourrissons de 1 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 contrôlé décrit ci-dessus et d'une étude de prolongation de longue durée menée en mode ouvert chez des patients de moins de deux ans ont révélé que certaines réactions indésirables et certains effets toxiques observés chez les patients de moins de deux ans n'avaient jamais été notés chez les enfants plus vieux et les adultes pour diverses indications. Ces effets comprenaient le retard de croissance, certaines anomalies des résultats aux épreuves de laboratoire et des effets indésirables ou effets toxiques qui se sont produits plus fréquemment ou qui ont été plus graves que chez les patients plus vieux.

Infection

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

Créatinine et azote uréique du sang

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

Autres manifestations

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

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

Le topiramate a entraîné une augmentation de l'hyperammoniémie liée à la dose en cours de traitement ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Hyperammoniémie et encéphalopathie](#)).

Le traitement par le topiramate pendant une durée qui pouvait atteindre un an a été associé à une réduction des SCORES Z pour ce qui est de la taille, du poids et de la circonférence de la tête ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Acidose métabolique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Essai en mode ouvert sur l'épilepsie

Dans le cadre d'un essai mené en mode ouvert sur un traitement adjuvant de l'épilepsie, une altération croissante des mécanismes d'adaptation a été documentée au moyen d'évaluations de l'évolution du comportement au fil du temps chez des enfants de moins de deux ans. Cet effet semblait être lié à la dose. Cela dit, en l'absence 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 les doses les plus élevées avaient peut-être une maladie plus grave.

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

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

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

Bien que le topiramate ne soit pas indiqué pour la prophylaxie de la migraine chez les patients de moins de 18 ans ([voir 1 INDICATIONS](#)), il a été évalué pour cette indication dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo à double insu chez des patients de 12 à 16 ans. Dans cet essai, le topiramate a entraîné une augmentation de la créatininémie sérique liée à la dose, qui est passée d'une valeur initiale normale à une valeur plus élevée après quatre mois. La fréquence 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 (min.-max. : -1,1 à 3,2); à 24 mois (n = 14), l'écart moyen a été de +2,2 kg (min.-max. : -1,1 à 6,1). Chez les enfants âgés de cinq à dix ans, l'écart moyen de poids à 12 mois par rapport au début de l'essai (n = 88) a été de +0,7 kg (min.-max. : -6,7 à 11,8); à 24 mois (n = 67), l'écart moyen a été de +3,3 kg (min.-max. : -8,6 à 20,0). Des pertes de poids, le plus souvent associées à l'anorexie ou à des changements d'appétit, ont été signalées comme 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.

7.1.4 Personnes âgées

On ne dispose que de renseignements limités sur l'utilisation de TEVA-TOPIRAMATE chez les patients âgés de plus de 65 ans, toutefois, on ne doit pas oublier que ces patients peuvent présenter une anomalie de la fonction rénale liée à l'âge ([voir 10.3 Pharmacocinétique – Populations et cas particuliers](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

ÉPILEPSIE

Monothérapie

Adultes

Quand le topiramate a été administré à raison de 100 à 400 mg/jour lors d'essais contrôlés, les effets indésirables observés plus fréquemment chez les patients adultes atteints d'une épilepsie de diagnostic récent ont été : paresthésie, fatigue, maux de tête, somnolence, étourdissements, infection des voies respiratoires supérieures, anorexie, perte de poids, dépression et nausées ([voir Tableau 4](#)).

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

Enfants

Quand le topiramate a été administré à raison de 100 à 400 mg/jour lors d'essais contrôlés, les effets indésirables observés plus fréquemment chez les enfants atteints d'une épilepsie de diagnostic récent ont été : infection des voies respiratoires supérieures, maux de tête, anorexie, difficulté à se concentrer/troubles de l'attention, perte de poids, somnolence, paresthésie, fièvre et fatigue (voir [Tableau 9](#)).

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

Traitement adjuvant

Adultes

Les effets indésirables les plus fréquents à avoir été observés plus souvent chez les patients recevant le topiramate et ne présentant apparemment pas de lien avec la dose dans l'intervalle posologique de 200 à 400 mg/jour utilisé lors d'essais contrôlés sur l'emploi du topiramate comme traitement adjuvant étaient le somnolence, les étourdissements, l'ataxie, les troubles de l'élocution et autres problèmes associés, le ralentissement psychomoteur, le nystagmus et la paresthésie (voir [Tableau 5](#)).

Dans six études cliniques à double insu, 10,6 % des sujets (n = 113) recevant le 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 études à double insu ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables par comparaison avec 4 % des sujets (n = 216) recevant un placebo.

Les effets indésirables liés à la dose le plus fréquemment observés aux posologies de 200 à 1000 mg/jour ont été la nervosité, les troubles de la concentration ou de l'attention, la confusion, la dépression, l'anorexie, les problèmes de langage et les problèmes thymiques (voir [Tableau 6](#)).

Enfants

Les effets indésirables observés plus fréquemment chez les patients recevant le topiramate à raison de 5 à 9 mg/jour lors d'essais cliniques internationaux étaient la fatigue, la somnolence, l'anorexie, la nervosité, les troubles de la concentration ou de l'attention, les troubles de mémoire, les réactions agressives et la perte de poids (voir [Tableau 10](#))

Parmi les patients pédiatriques recevant un traitement adjuvant par le topiramate à raison de 5 à 9 mg/kg/jour dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, il n'y a eu aucun abandon attribué à des effets indésirables. Pendant la prolongation ouverte des essais cliniques contrôlés, environ 9 % des 303 patients pédiatriques ayant reçu des doses de topiramate atteignant 30 mg/kg/jour ont abandonné à cause de manifestations indésirables. Les manifestations indésirables associées à l'abandon du traitement étaient les suivantes : aggravation de crises convulsives (2,3 %), problèmes de 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 le topiramate comme traitement adjuvant dans les études à double insu ou sans insu (1446 adultes et 303 enfants) a indiqué un profil similaire d'effets indésirables.

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

Les effets indésirables le plus souvent observés avec l'utilisation du topiramate à des posologies 100 à 400 mg/jour dans les essais contrôlés sur la prophylaxie de la migraine chez des adultes étaient les suivants : paresthésie, somnolence, étourdissements, infections des voies respiratoires supérieures, sinusite, anorexie, troubles de la concentration ou de l'attention, diarrhée, dysgueusie et nausées (voir [Tableau 7](#)). La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et sont survenus plus souvent durant la période d'ajustement posologique que durant la période d'entretien.

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

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Il est donc possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs lors d'une utilisation réelle.

ÉPILEPSIE

Monothérapie

Le [tableau 4](#) comprend les effets indésirables de fréquence $\geq 2\%$ survenus plus souvent chez les patients de tout groupe de traitement par le topiramate que chez les patients sous placebo, signalés lors d'essais contrôlés à double insu sur le traitement monothérapeutique d'adultes souffrant d'épilepsie.

Tableau 4 – Fréquence d'effets indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études sur la monothérapie chez les adultes^a (effets survenus chez $\geq 2\%$ des patients traités dans tous les groupes sous topiramate)

Système ou appareil Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	50 à 100 (n = 444)	200 à 400 (n = 329)	500 (n = 113)
Ensemble de l'organisme – troubles d'ordre général			
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 aux jambes	2	2	1
Œdème périphérique	1	< 1	2
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique			
Paresthésie	23	39	38
Céphalées	23	16	19
Étourdissements	16	13	13
Hypo-esthésie	5	5	12
Problèmes de langage	4	5	6
Ataxie	3	5	4
Troubles 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

Système ou appareil Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	50 à 100 (n = 444)	200 à 400 (n = 329)	500 (n = 113)
Anomalies de la coordination	1	1	3
Aggravation de crises convulsives	1	0	2
Crises tonico-cloniques (grand mal)	< 1	1	2
Démarche anormale	< 1	< 1	3
Dyskinésie	0	0	2
Troubles gastro-intestinaux			
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
Sécheresse de la bouche	1	2	6
Gastro-entérite	2	1	2
Gastrite	1	2	2
Douleurs dentaires	1	1	2
Trouble gastro-intestinal non précisé	< 1	< 1	2
Hémorroïdes	< 1	< 1	2
Stomatite ulcérate	< 1	0	2
Troubles auditifs et vestibulaires			
Acouphènes	1	2	2
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaques			
Palpitation	1	1	4
Tachycardie	1	0	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Perte de poids	9	14	18
Troubles de l'appareil musculosquelettique			
Arthralgie	3	4	4
Myalgie	2	1	2
Faiblesse musculaire	1	1	2
Troubles des plaquettes, du saignement et de la coagulation			
Épistaxis	1	2	1
Hématome	0	0	2
Troubles psychiatriques			
Somnolence	11	15	19
Anorexie	8	14	11
Insomnie	9	8	9
Trouble de la mémoire non précisé	6	10	9
Dépression	7	10	4
Difficultés à se concentrer/troubles de l'attention	6	9	8
Nervosité	6	7	8
Troubles de l'humeur	5	6	4
Anxiété	4	6	5
Confusion	4	5	7
Ralentissement psychomoteur	2	5	8
Trouble cognitif non précisé	2	3	3
Agitation	2	2	3
Labilité émotionnelle	1	3	2
Réactions d'agressivité	2	1	2

Système ou appareil Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	50 à 100 (n = 444)	200 à 400 (n = 329)	500 (n = 113)
Diminution de la libido	1	2	1
Aggravation de la dépression	< 1	2	3
Impuissance	1	1	2
Troubles de l'appareil reproducteur féminin			
Troubles menstruels	3	1	8
Dysménorrhée	2	2	0
Saignements intermenstruels	2	1	0
Ménorragie	1	1	2
Grossesse non prévue	1	1	2
Mastite	0	0	2
Troubles de l'appareil reproducteur masculin			
Éjaculation précoce	0	0	2
Troubles du mécanisme de résistance			
Infection virale	5	9	6
Otite moyenne	2	1	2
Troubles de l'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
Troubles de la peau et des annexes			
Éruptions cutanées	3	4	3
Alopécie	3	3	1
Acné	1	3	2
Prurit	1	3	1
Augmentation de la transpiration	1	< 1	2
Éruptions maculopapulaires	1	0	2
Autres troubles sensoriels			
Dysgueusie	3	5	6
Troubles des voies urinaires			
Infection urinaire	2	2	5
Pollakiurie	1	2	4
Dysurie	< 1	2	1
Cystite	< 1	2	1
Calculs rénaux	< 1	2	2
Troubles de la vue			
Anomalie de la vue	3	4	4
Diplopie	1	1	2

^a Les valeurs représentent le pourcentage de patients ayant signalé une manifestation indésirable donnée. Certains patients ont signalé plus d'une manifestation indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories de manifestations indésirables.

Traitement adjuvant

Le [tableau 5](#) comprend les effets indésirables de fréquence $\geq 2\%$ survenus plus souvent chez les patients de tout groupe de traitement par le topiramate que chez les patients sous placebo, signalés lors de 6 essais multicentriques à répartition aléatoire et à double insu contrôlés par placebo sur le traitement adjuvant d'adultes souffrant d'épilepsie.

Tableau 5 – Fréquence d'effets indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études contrôlées par placebo sur le traitement adjuvant de l'épilepsie par le topiramate chez les adultes^{a,b} (Manifestations survenues chez $\geq 2\%$ des patients traités par le topiramate et survenues plus fréquemment chez les patients recevant le topiramate que chez ceux recevant un placebo)

Système ou appareil Effet indésirable	Placebo (n = 216)	Posologie du topiramate (mg/jour)	
		200 à 400 (n = 113)	600 à 1000 (n = 414)
Ensemble de l'organisme			
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 aux 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
Problèmes de langage	0,5	6,2	10,4
Anomalies de la coordination	1,9	5,3	3,6
Hypo-esthésie	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
Sécheresse de la bouche	0,9	2,7	3,9
Métabolisme et nutrition			
Perte de poids	2,8	7,1	12,8
Domaine neuropsychiatrique			
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
Réactions d'agressivité	0,5	2,7	2,9
Apathie	0	1,8	3,1

Système ou appareil Effet indésirable	Placebo (n = 216)	Posologie du topiramate (mg/jour)	
		200 à 400 (n = 113)	600 à 1000 (n = 414)
Dépersonnalisation	0,9	1,8	2,2
Labilité émotionnelle	0,9	1,8	2,7
Appareil reproducteur féminin	(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 masculin	(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 annexes			
Prurit	1,4	1,8	3,1
Vue			
Diplopie	5,6	14,2	10,4
Anomalie de la vue	2,8	14,2	10,1
Globules blancs et SRE			
Leucopénie	0,5	2,7	1,2

^a Les patients de ces études recevaient un ou deux MAE concomitants avec le topiramate ou le placebo.

^b Les valeurs représentent le pourcentage de patients ayant signalé une manifestation indésirable donnée. Certains patients ont signalé plus d'une manifestation indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories de manifestations indésirables.

Le [tableau 6](#) présente les effets indésirables dose-dépendants.

Tableau 6 – Fréquence (%) d'effets indésirables liés à la dose, provenant de six études contrôlées par placebo sur le traitement adjuvant de l'épilepsie par le topiramate chez les adultes

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

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

Le [tableau 7](#) comprend les effets indésirables de fréquence ≥ 2 % survenus plus souvent chez les patients de tout groupe de traitement par le topiramate que chez les patients sous placebo, signalés lors de 4 essais cliniques multicentriques à double insu contrôlés par placebo avec

répartition aléatoire dans des groupes parallèles et portant sur le traitement prophylactique de la migraine.

Tableau 7 – Fréquence (%) des effets indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études de la migraine, contrôlées par placebo (fréquence d'au moins 2 % des patients dans tout groupe sous topiramate et supérieure à celle dans le groupe sous placebo)^a

Système ou appareil Effet indésirable	Placebo (n = 445)	Posologie du topiramate (mg/jour)		
		50 (n = 235)	100 (n = 386)	200 (n = 514)
Ensemble de l'organisme – troubles d'ordre général				
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
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique				
Paresthésie	6	35	51	49
Étourdissements	10	8	9	12
Hypo-esthésie	2	6	7	8
Problèmes de langage	2	7	6	7
Contractions musculaires involontaires	1	2	2	4
Ataxie	< 1	1	2	1
Troubles de la parole/problèmes d'élocution associés	< 1	1	< 1	2
Troubles de l'appareil digestif				
Nausées	8	9	13	14
Diarrhée	4	9	11	11
Douleurs abdominales	5	6	6	7
Dyspepsie	3	4	5	3
Sécheresse de la bouche	2	2	3	5
Vomissements	2	1	2	3
Gastro-entérite	1	3	3	2
Troubles auditifs et vestibulaires				
Acouphènes	1	< 1	1	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Perte de poids	1	6	9	11
Soif	< 1	2	2	1
Troubles de l'appareil locomoteur				
Arthralgie	2	7	3	1
Néoplasmes				
Néoplasme non précisé	< 1	2	< 1	< 1
Troubles psychiatriques				
Anorexie	6	9	15	14
Somnolence	5	8	7	10
Trouble de la mémoire non précisé	2	7	7	11
Difficultés 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

Système ou appareil Effet indésirable	Placebo (n = 445)	Posologie du topiramate (mg/jour)		
		50 (n = 235)	100 (n = 386)	200 (n = 514)
Ralentissement psychomoteur	1	3	2	4
Diminution de la libido	1	1	1	2
Aggravation de la dépression	1	1	2	2
Agitation	1	2	2	1
Trouble cognitif non précisé	1	< 1	2	2
Troubles de l'appareil reproducteur féminin				
Troubles menstruels	2	3	2	2
Troubles de l'appareil reproducteur masculin				
Éjaculation précoce	0	3	0	0
Troubles du mécanisme de résistance				
Infection virale	3	4	4	3
Otite moyenne	< 1	2	1	1
Troubles de l'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
Troubles de la peau et des annexes				
Prurit	2	4	2	2
Autres troubles sensoriels				
Dysgueusie	1	15	8	12
Agueusie	< 1	1	1	2
Troubles des voies urinaires				
Infection urinaire	2	4	2	4
Calculs rénaux	0	0	1	2
Troubles de la vue				
Anomalie de la vue	< 1	1	2	3
Vue brouillée ^b	2	4	2	4
Conjonctivite	1	1	2	1

^a Les chiffres représentent le pourcentage de patients ayant signalé une manifestation indésirable donnée. Certains patients ont signalé plus d'une manifestation indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories de manifestations indésirables.

^b « Vue brouillée » 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.

Le [tableau 8](#) présente les effets indésirables dose-dépendants.

Tableau 8 – Fréquence (%) d'effets indésirables liés à la dose, provenant des essais contrôlés par placebo sur la migraine^a

Effet indésirable	Placebo (n = 445)	Posologie du topiramate (mg/kg)		
		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 précisés	2	7	7	11
Diarrhée	4	9	11	11
Difficultés à se concentrer/troubles de l'attention	2	3	6	10
Somnolence	5	8	7	10
Hypo-esthésie	2	6	7	8
Anxiété	3	4	5	6
Dépression	4	3	4	6
Troubles de l'humeur	2	3	6	5
Sécheresse de la bouche	2	2	3	5
Confusion	2	2	3	4
Contractions musculaires involontaires	1	2	2	4
Anomalie de la vue	< 1	1	2	3
Calculs rénaux	0	0	1	2

^a La fréquence d'effets indésirables dans le groupe sous 200 mg/jour était supérieure de 2 % ou plus à celle des groupes sous placebo et ceux sous 50 mg/jour.

Autres effets indésirables observés durant les essais cliniques sur la migraine

Durant l'ensemble des études cliniques sur le traitement prophylactique de la migraine (y compris la phase à double insu et la prolongation ouverte), le topiramate a été administré à 1367 patients. Durant ces études, les investigateurs ont noté tous les effets indésirables en utilisant leur propre terminologie. Pour obtenir une estimation acceptable de la proportion de personnes ayant eu 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 additionnels suivants, non décrits précédemment, ont été signalés par plus de 1 % des 1367 patients traités par le topiramate lors des essais cliniques contrôlés :

Ensemble de l'organisme : douleur, douleur thoracique, réaction allergique

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

Troubles de l'appareil digestif : constipation, reflux gastro-œsophagien, trouble dentaire

Troubles de l'appareil locomoteur : myalgie

Troubles plaquettaires, hémorragiques et troubles de la coagulation : épistaxis

Troubles de l'appareil reproducteur féminin : saignements intermenstruels

Troubles du mécanisme de résistance : infection, candidose génitale

Troubles de l'appareil respiratoire : pneumonie, asthme

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

Troubles de la vue : anomalie de l'accommodation, douleur oculaire

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

ÉPILEPSIE

Monothérapie

Le [tableau 9](#) liste les effets indésirables apparus au cours du traitement chez au moins 2 % des enfants (6 à 16 ans) lors d'essais contrôlés à double insu sur le traitement monothérapeutique de l'épilepsie.

Tableau 9 – Fréquence d'effets indésirables coïncidant avec le traitement lors d'études sur la monothérapie chez les enfants âgés de 6 à 16 ans^a (effets survenus chez ≥ 2 % des patients traités dans tous les groupes sous topiramate)

Système ou appareil Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	50 à 100 (n = 125)	200 à 400 (n = 106)	500 ^b (n = 14)
Ensemble de l'organisme – troubles d'ordre général			
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
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique			
Céphalées	27	17	29
Étourdissements	9	8	0
Paresthésie	4	11	7
Problèmes de langage	0	3	7
Crises tonico-cloniques (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 aux jambes	2	0	0
Démarche anormale	2	0	0
Troubles du collagène			
Formation d'auto-anticorps	0	0	7
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	9	7	7
Vomissements	8	6	14
Douleurs abdominales	6	4	14
Nausées	4	5	14
Gastro-entérite	6	0	7
Constipation	1	0	7
Trouble gastro-intestinal non précisé	0	0	7
Dyspepsie	2	1	0
Douleurs dentaires	1	1	7
Troubles auditifs et vestibulaires			
Otalgie	2	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			

Système ou appareil Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	50 à 100 (n = 125)	200 à 400 (n = 106)	500 ^b (n = 14)
Perte de poids	5	14	0
Acidose	0	0	7
Troubles de l'appareil musculosquelettique			
Arthralgie	1	2	7
Troubles plaquettaires, hémorragiques et troubles de la coagulation			
Épistaxis	2	4	14
Troubles psychiatriques			
Anorexie	13	13	14
Somnolence	14	9	0
Difficultés à se concentrer/troubles de l'attention	6	13	7
Insomnie	5	4	14
Nervosité	5	6	0
Troubles de l'humeur	2	8	0
Trouble de la mémoire non précisé	4	2	14
Trouble cognitif non précisé	1	6	0
Ralentissement psychomoteur	3	3	0
Réactions d'agressivité	2	3	7
Dépression	0	5	0
Trouble du sommeil	2	2	0
Troubles de la personnalité (problèmes comportementaux)	2	2	0
Anxiété	2	1	0
Confusion	0	3	0
Labilité émotionnelle	2	1	0
Troubles des globules rouges			
Anémie	1	2	0
Troubles de l'appareil reproducteur féminin			
Vaginite	0	0	13
Dysménorrhée	2	2	0
Saignements intermenstruels	0	2	0
Troubles de l'appareil reproducteur masculin			
Trouble testiculaire	2	0	0
Troubles du mécanisme de résistance			
Infection virale	4	7	7
Infection	2	6	0
Otite moyenne	2	1	7
Troubles de l'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
Troubles de la peau et des annexes			
Éruptions cutanées	3	4	21
Dermatite	1	0	7
Alopécie	1	3	0
Acné	2	0	0
Troubles unguéaux	2	0	0

Système ou appareil Effet indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)		
	50 à 100 (n = 125)	200 à 400 (n = 106)	500 ^b (n = 14)
Prurit	0	2	0
Éruptions érythémateuses	2	0	0
Troubles des voies urinaires			
Incontinence urinaire	2	2	7
Calculs rénaux	0	0	7
Pollakiurie	0	2	0
Infection urinaire	2	0	0
Troubles vasculaires			
Bouffées vasomotrices	1	4	7
Troubles de la vue			
Conjonctivite	2	2	0

^a Les valeurs représentent le pourcentage de patients ayant signalé une manifestation indésirable donnée. Certains patients ont signalé plus d'une manifestation indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories de manifestations indésirables.

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

Le [tableau 10](#) liste les effets indésirables de fréquence ≥ 2 % apparus plus souvent au cours du traitement chez les enfants ayant reçu du topiramate à raison de 5 à 9 mg/kg/jour que chez les enfants sous placebo lors d'essais à double insu contrôlés par placebo sur le traitement adjuvant de l'épilepsie.

Tableau 10 – Fréquence (%) d'effets indésirables apparus au cours du traitement lors d'essais cliniques internationaux sur le traitement adjuvant de l'épilepsie chez les enfants (2 à 16 ans)^{a,b} (Manifestations de fréquence ≥ 2 %, survenues plus souvent chez les patients recevant le topiramate que chez ceux recevant le placebo)

Système ou appareil Effet indésirable	Placebo (n = 101)	Topiramate (n = 98)
Ensemble de l'organisme – troubles d'ordre général		
Fatigue	5	16,3
Blessure	12,9	14,3
Réaction allergique	1	2
Troubles des 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/problèmes d'élocution associés	2	4,1
Aggravation de crises convulsives	3	3,1
Hyporéflexie	0	2
Troubles de l'appareil digestif		
Nausées	5	6,1
Salivation accrue	4	6,1
Constipation	4	5,1
Gastro-entérite	2	3,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Perte de poids	1	9,2
Soif	1	2

Système ou appareil Effet indésirable	Placebo (n = 101)	Topiramate (n = 98)
Troubles plaquettaires, hémorragiques et troubles de la coagulation		
Purpura	4	8,2
Épistaxis	1	4,1
Troubles nerveux		
Somnolence	15,8	25,5
Anorexie	14,9	24,5
Nervosité	6,9	14,3
Troubles de la personnalité (problèmes comportementaux)	8,9	11,2
Difficultés à se concentrer/troubles de l'attention	2	10,2
Réactions d'agressivité	4	9,2
Insomnie	6,9	8,2
Troubles de l'humeur	6,9	7,1
Trouble de la mémoire non précisé	0	5,1
Labilité émotionnelle	5	5,1
Confusion	3	4,1
Ralentissement psychomoteur	2	3,1
Troubles de l'appareil reproducteur féminin		
Leucorrhée	0	2,3
Troubles du mécanisme de résistance		
Infection virale	3	7,1
Infection	3	3,1
Troubles de l'appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	36,6	36,7
Pneumonie	1	5,1
Troubles de la peau et des annexes		
Troubles de la peau	2	3,1
Alopécie	1	2
Dermatite	0	2
Hypertrichose	1	2
Éruptions érythémateuses	0	2
Troubles des voies urinaires		
Incontinence urinaire	2	4,1
Troubles de la vue		
Anomalie oculaire	1	2
Anomalie de la vue	1	2
Troubles leucocytaires et du système réticulo-endothélial		
Leucopénie	0	2

^a Les patients de ces études recevaient un ou deux MAE concomitants avec le topiramate ou le placebo.

^b Les valeurs représentent le pourcentage de patients ayant signalé une manifestation indésirable donnée. Certains patients ont signalé plus d'une manifestation indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories de manifestations indésirables.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

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

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

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

Dans le cadre d'essais cliniques portant sur le topiramate utilisé pour l'épilepsie, la prophylaxie de la migraine et d'autres indications encore sous investigation (obésité, trouble bipolaire et neuropathie périphérique diabétique), des événements indésirables associés au suicide[‡] sont survenus 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 le topiramate (environ 10 mois) que pour ceux sous le placebo (environ cinq 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 % des patients traités par le topiramate (33 cas/10 846 patients) par rapport à 0 % dans les groupes recevant le placebo. Parmi ces 33 tentatives de suicide, un décès a été rapporté dans le cadre d'un essai clinique à double insu portant sur l'utilisation du topiramate pour le trouble bipolaire et trois décès ont été signalés lors de la phase ouverte de ces essais cliniques sur le trouble bipolaire (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Troubles psychiatriques](#)*).

[‡] Les manifestations indésirables liées au suicide comprennent les idéations suicidaires, les tentatives de suicide, le suicide ou tout signe de comportement autodestructeur.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

En plus des événements indésirables rapportés au cours d'essais cliniques sur le topiramate, les réactions médicamenteuses indésirables suivantes ont été signalées chez des patients recevant du topiramate sur le marché mondial depuis son homologation initiale. Les réactions médicamenteuses indésirables signalées spontanément dans le cadre de l'utilisation en postcommercialisation à l'échelle mondiale sont présentées dans le [tableau 11](#). Ces réactions sont classées selon leur fréquence, en utilisant la formule suivante (toutes ont été calculées d'après les années-patients d'exposition estimative).

Très fréquent	≥ 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 fréquences présentées ci-après reflètent des taux de notification d'effets indésirables du médicament issus de rapports spontanés et ne correspondent pas aux estimations plus précises qu'on aurait pu obtenir dans le cadre d'essais cliniques ou expérimentaux.

Tableau 11 – Rapports d'effets indésirables du médicament en post-commercialisation

Événement indésirable	Taux de notification			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles sanguins et lymphatiques				
• leucopénie et neutropénie				X
• thrombopénie				X
Troubles métaboliques et nutritionnels				
• anorexie			X	
• acidose métabolique ¹				X
• hyperammoniémie ²				X
• encéphalopathie hyperammonémique				X
• hypokaliémie				X
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs				
• douleur musculosquelettique				X
• myalgie				X
• arthralgie				X
• enflure des articulations				X
• gêne dans un membre				X
Troubles psychiatriques				
• dépression ³			X	
• agitation ³			X	
• somnolence ³			X	
• insomnie ³				X
• altération de l'humeur ³				X
• état confusionnel ³				X
• trouble psychotique ³				X
• agressivité ³				X
• hallucinations ³				X
• idées suicidaires ⁴				X
• tentative de suicide ⁴				X
• suicide ⁴				X
• trouble expressif du langage				X
• idées délirantes				X
• trouble de la concentration				X
• sentiment de désespoir				X
Troubles du système nerveux				
• paresthésie ³			X	
• crises convulsives			X	
• céphalées			X	
• étourdissements			X	
• trouble de la parole				X
• dysgueusie				X
• amnésie				X
• troubles de la mémoire				X
• convulsions dues au sevrage médicamenteux				X
• ataxie				X
• hyperkinésie				X

Événement indésirable	Taux de notification			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles oculaires				
• perturbations visuelles			X	
• vue brouillée			X	
• myopie ⁵				X
• glaucome à angle fermé ⁵				X
• douleur oculaire				X
• maculopathie (y compris les anomalies du champ visuel)				X
• glaucome				X
• sensation anormale dans l'oeil				X
• trouble de l'oculomotricité				X
• œdème de la paupière				X
Troubles gastro-intestinaux				
• nausées			X	
• diarrhée				X
• douleur abdominale				X
• vomissements				X
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
• alopécie			X	
• éruption cutanée				X
• œdème périorbitaire				X
Troubles rénaux et urinaires				
• néphrolithiase ⁶			X	
• acidose tubulaire rénale				X
• néphrocalcinose ^{7,8}				X
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
• fatigue ¹			X	
• oligohidrose ^{1,7}			X	
• pyrexie				X
• sensation anormale				X
• asthénie				X
• déshydratation				X
• bouffées congestives				X
• bouffées de chaleur				X
• œdème généralisé				X
Investigations				
• perte de poids			X	
• augmentation du taux des enzymes hépatiques				X
Affections du système immunitaire				
• œdème allergique				X
Infections et infestations				
• rhinopharyngite				X

¹ voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme.

² voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Hyperammoniémie et encéphalopathie et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament.

³ voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux.

⁴ voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Troubles psychiatriques.

⁵ voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction visuelle.

⁶ voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale et 9.4 Interactions médicament-médicament.

⁷ La plupart de ces rapports ont été signalés chez des enfants.

⁸ voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale, Acidose métabolique.

Diverses affections oculaires ont été signalées après la commercialisation du produit, entre autres : glaucome à angle fermé, décollement rétinien, hausse soudaine de la pression intraoculaire et maculopathie. Dans la très grande majorité des cas, ces affections ont été signalées chez des patients n'ayant aucuns antécédents d'anomalies oculaires. Chez la plupart des patients ayant présenté de telles affections, le traitement par TEVA-TOPIRAMATE a été interrompu (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle](#)).

L'oligohidrose (diminution de la transpiration) a été observée dans de rares cas avec l'emploi du topiramate. La plupart des cas signalés spontanément en postcommercialisation ont porté sur des enfants. Parmi les 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme](#)).

Jusqu'à présent, de rares cas d'acidose métabolique ont été signalés spontanément en postcommercialisation. Dans certains de ces cas, la réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement a corrigé l'acidose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme](#)).

De rares cas d'encéphalopathie avec ou sans hyperammoniémie ont été signalés chez des patients recevant le topiramate en même temps que du valproate ou d'autres agents antiépileptiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Hyperammoniémie et encéphalopathie](#) et [9.4 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 en postcommercialisation chez des patients recevant du topiramate en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Troubles psychiatriques](#)).

De très rares cas de réactions bulleuses touchant la peau et les muqueuses (y compris le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, l'érythème polymorphe et le pemphigus) ont également été signalés. La plupart des cas signalés se sont produits chez des patients qui prenaient d'autres médicaments susceptibles d'entraîner des réactions bulleuses intéressant la peau et les muqueuses. Plusieurs cas ont aussi été observés chez des patients recevant le médicament en monothérapie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions cutanées graves](#)).

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 rapports ont été reçus signalant une augmentation des valeurs obtenues lors des tests de fonction hépatique chez des patients prenant le topiramate avec d'autres médicaments ou sans.

Des cas isolés d'hépatite et d'insuffisance hépatique ont été signalés chez des patients prenant des médicaments multiples lors d'un traitement par le topiramate.

Tableau 12 – Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques dans au moins une indication (adultes et enfants)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent – lymphodénopathie.

Peu fréquent – éosinophilie.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent – hypersensibilité.

Affections psychiatriques

Fréquents - agitation, anorgasmie, trouble de l'excitation sexuelle, affect abrasé, hallucinations auditives, hallucinations visuelles, hypomanie, insomnie de début de nuit, amorphe, manie, insomnie du milieu de la nuit, diminution de la sensation orgasmique, crise de panique, trouble panique, réaction de panique, paranoïa, persévération, trouble de la lecture, état larmoyant, pensées anormales.

Affections du système nerveux

Fréquents - dysarthrie, détérioration mentale, hypoguesie, hyperactivité psychomotrice.

Peu fréquents - hyperesthésie, aguesie, akinésie, anosmie, aphasie, sensation de brûlure, syndrome cérébelleux, troubles du rythme circadien du sommeil, maladresse, crise convulsive partielle complexe, diminution du niveau de conscience, étourdissements orthostatiques, bave, dysesthésie, dysgraphie, dysphagie, dystonie, fourmillements, hypersomnie, hypokinésie, hyposmie, neuropathie périphérique, parosmie, sommeil de mauvaise qualité, prodromes de syncope, langage répétitif, perte sensorielle, syncope, aucune réaction aux stimuli.

Inconnus – apraxie, aura.

Affections oculaires

Peu fréquents - sécheresse oculaire, augmentation de la sécrétion lacrimale, perception de la profondeur visuelle altérée, amblyopie, blépharospasme, cécité transitoire, cécité unilatérale, glaucome, mydriase, cécité nocturne, photopsie, presbytie, scotome scintillant, scotome.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquents – douleur auriculaire, surdité, surdité unilatérale, gêne dans l'oreille, déficience auditive.

Affections cardiaques

Peu fréquents - bradycardie sinusale, bradycardie.

Affections vasculaires

Peu fréquents - hypotension orthostatique, phénomène de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquents - dyspnée à l'effort, congestion nasale, hypersécrétion des sinus paranasaux.

Affections gastro-intestinales

Fréquents - gêne abdominale, gêne de l'estomac, paresthésie buccale, saignement gingival.

Peu fréquents - distension abdominale, abdomen sensible, odeur de l'haleine, gêne épigastrique, flatulences, glossodynie, hypoesthésie buccale, douleur buccale.

Inconnu - pancréatite.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Fréquents - spasmes musculaires, douleur thoracique musculosquelettique, contractions fasciculaires, raideur musculosquelettique.

Peu fréquents - douleur au flanc, fatigue musculaire.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquents – pollakiurie, hématurie, néphrocalcinose (la majorité des cas de néphrocalcinose ont été signalés chez les enfants).

Peu fréquents - calculus urétéral, calcul urinaire, douleur rénale, incontinence.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents - irritabilité, indolence, sensation d'ébriété, malaise, froideur des extrémités.

Peu fréquents - sensation de nervosité, œdème généralisé.

Investigations

Fréquent - test de la démarche en tandem anormal.

Peu fréquents - diminution du taux de bicarbonate sanguin, présence de cristaux urinaires, diminution du nombre de globules blancs sanguins.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent - dysfonction érectile.

Peu fréquent - dysfonction sexuelle.

Caractéristiques socio-environnementales

Fréquent - difficultés d'apprentissage.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquents - hypoesthésie faciale, prurit généralisé, anhidrose, érythème, dyschromie cutanée, odeur de peau anormale, enflure du visage, urticaire, urticaire localisée.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le topiramate est métabolisé par les enzymes du système de cytochromes P₄₅₀ (CYP450). Selon des études effectuées *in vitro*, le topiramate n'inhibe pas l'activité enzymatique des isoformes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5. Des études menées *in vitro* indiquent que le topiramate est un inhibiteur faible du CYP2C19 et un inducteur faible du CYP3A4. L'ampleur du métabolisme est généralement faible chez les volontaires en bonne santé, mais chez les patients qui reçoivent un traitement antiépileptique concomitant par un inducteur connu d'enzymes métabolisant les médicaments, le topiramate est métabolisé jusqu'à hauteur de 50 %.

L'ajout de topiramate à d'autres médicaments d'un traitement antiépileptique n'a pas d'incidence sur leur concentration plasmatique à l'état d'équilibre, sauf dans le cas de la phénytoïne, dont les taux plasmatiques peuvent parfois augmenter. Par conséquent, ceux-ci doivent être surveillés chez tout patient qui reçoit de la phénytoïne et qui présente des signes ou des symptômes cliniques d'intoxication.

De rares cas d'encéphalopathie avec ou sans hyperammoniémie ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients recevant le topiramate seul ou en association avec de l'acide valproïque ou d'autres agents antiépileptiques.

Les interactions médicamenteuses, y compris celles avec certains antiépileptiques, dépresseurs du SNC et contraceptifs, sont décrites à la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Agents antiépileptiques

Les interactions possibles entre le topiramate et les antiépileptiques habituels ont été évaluées lors d'études pharmacocinétiques cliniques contrôlées chez des patients atteints d'épilepsie. Le [tableau 13](#) présente les effets de ces interactions sur les concentrations plasmatiques.

Tableau 13 : Interactions médicamenteuses pendant le traitement par le topiramate.

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

À des doses de topiramate atteignant 400 mg/jour

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

↔ Pas d'effet sur la concentration plasmatique (variation < 15 %).

** Les concentrations plasmatiques ont augmenté de 25 % chez certains patients, en général ceux qui recevaient la phénytoïne selon un schéma posologique *bid*.

↓ Baisse des concentrations plasmatiques chez certains patients individuels.

NÉ = Non étudié.

Effets du topiramate sur d'autres MAE

L'association du topiramate à d'autres agents antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, primidone) n'a pas d'effet sur leur concentration plasmatique à l'état d'équilibre, sauf chez quelques patients chez qui l'ajout du 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 phénytoïne et à l'inhibition du métabolisme de la phénytoïne (CYP2C19).

L'association du topiramate à la phénytoïne doit être guidée par les résultats cliniques. En général, comme les études cliniques l'ont démontré, des ajustements posologiques ne sont pas requis. On devrait toutefois vérifier les taux de phénytoïne chez tout patient recevant cet agent et présentant des signes cliniques ou des symptômes d'intoxication. Les effets de ces interactions sur les concentrations plasmatiques sont résumés au [tableau 13](#).

Effets d'autres MAE sur TEVA-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 TEVA-TOPIRAMATE, il peut devenir nécessaire d'ajuster la dose de TEVA-TOPIRAMATE. Pour ce faire, on devrait ajuster la dose jusqu'à obtention de l'effet clinique.

Acide valproïque

L'ajout ou le retrait de l'acide valproïque ne produit pas de changements cliniquement significatifs des concentrations plasmatiques du topiramate, et par le fait même, ne demande pas que l'on ajuste la posologie de TEVA-TOPIRAMATE. Les effets de ces interactions sur les concentrations plasmatiques sont résumés au [tableau 13](#).

De rares cas d'encéphalopathie avec ou sans hyperammoniémie ont été signalés dans le cadre des rapports de pharmacovigilance chez des patients recevant le 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. Cet effet indésirable n'est pas la conséquence d'une interaction pharmacocinétique entre le topiramate et l'acide valproïque. On doit faire preuve de prudence lorsqu'une polythérapie est nécessaire ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Hyperammoniémie et encéphalopathie](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

L'administration concomitante de topiramate et d'acide valproïque a également été associée à de l'hypothermie (avec ou sans hyperammoniémie) chez des patients ayant toléré l'un ou l'autre de ces médicaments pris isolément. Par prudence, il convient de mesurer le taux d'ammoniaque dans le sang chez les patients qui présentent une hypothermie ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Hypothermie lors du traitement concomitant par l'acide valproïque](#)).

Autres interactions médicament-médicament

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

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

Contraceptifs :

Topiramate (50-200 mg/jour) chez les 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 mcg d'éthinylœstradiol en concomitance avec le topiramate (50 à 200 mg/jour), en l'absence de tout autre médicament. Pour ce qui est du volet éthinylœstradiol, l'ASC et la C_{max} moyennes ont diminué avec la dose de 200 mg/jour, tant chez les sujets obèses que chez les sujets non obèses (-10,7 % et -9,4 % par rapport à -15,2 % et -11,3 %, respectivement), ces baisses n'étant pas statistiquement significatives. Les variations chez les sujets individuels allaient d'une

baisse d'environ 35 % à 90 % chez cinq sujets à une augmentation d'environ 35 % à 60 % chez trois autres sujets. Aux doses de topiramate de 50 et 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 du volet 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 le volet éthinyloestradiol chez des patientes épileptiques recevant le topiramate comme traitement adjuvant (ci-après), et vu que la dose recommandée peut atteindre 400 mg/jour, il se peut qu'on observe des baisses plus importantes aux doses supérieures à 200 mg/jour en monothérapie.

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

Dans une étude sur les interactions pharmacocinétiques, des patientes épileptiques ont reçu le topiramate comme traitement adjuvant en association avec de l'acide valproïque et un produit contraceptif oral renfermant 1 mg de noréthindrone et 35 mcg d'éthinyloestradiol. 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 dose (p. ex., 20 mcg) peut se trouver réduite, tant dans le cas d'une monothérapie par le topiramate que dans le cas de son emploi comme traitement adjuvant. Avec des doses de topiramate atteignant 200 mg/jour, y compris la dose de 100 mg/jour recommandée pour prévenir la migraine, la réduction moyenne de l'exposition à la noréthindrone et à l'éthinyloestradiol 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'éthinyloestradiol liées à la dose. Si une patiente est traitée par des doses de topiramate dépassant 200 mg/jour, son contraceptif oral devrait contenir au moins 30 mcg d'œstrogène.

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

Hydrochlorothiazide (HCTZ) : Dans le cadre d'une étude d'interaction médicamenteuse menée en groupes parallèles auprès de volontaires sains (12 hommes, 11 femmes), on a évalué la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'hydrochlorothiazide, un diurétique (25 mg toutes les 24 heures), et du topiramate (96 mg toutes les 12 heures) en monothérapie et en concomitance. D'après les résultats de cette étude, la C_{max} moyenne du topiramate a augmenté

de 27 % et l'ASC moyenne a augmenté de 29 % quand on a ajouté l'hydrochlorothiazide au topiramate. La portée clinique de cette variation statistiquement significative n'est pas connue. Par conséquent, la coadministration de topiramate et d'hydrochlorothiazide peut requérir une baisse de la dose de topiramate. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide à l'état d'équilibre n'a pas été influencée de façon significative par l'administration concomitante du topiramate. De plus, on a observé des baisses plus marquées du potassium sérique lors du traitement concomitant que lors de l'administration de chaque médicament seul. Cela s'est manifesté au niveau de la proportion de patients ayant une kaliémie inférieure à 3,6 mEq/L à la fin de chaque période de traitement [61 % (14/23) avec les traitements concomitants, 27 % (3/11) avec le topiramate seul et 25 % (3/12) avec l'hydrochlorothiazide seul] ainsi que dans la variation moyenne par rapport au départ (environ -0,60 mEq/L avec les deux agents en association, -0,25 mEq/litre avec le topiramate en monothérapie et -0,12 mEq/L pour l'hydrochlorothiazide en monothérapie). L'un des sujets hypokaliémiques recevant les traitements en concomitance avait aussi obtenu des résultats anormaux à l'ÉCG (variation non spécifique des ondes ST-T) qui pourraient être liés à la baisse des taux de potassium plasmatiques. [Voir aussi 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Baisse du taux de potassium sérique lors de la coadministration d'hydrochlorothiazide \(HCTZ\).](#)

Metformine : Dans le cadre d'une étude d'interaction médicamenteuse menée chez 18 volontaires sains 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 en monothérapie (500 mg 2 f.p.j.) et quand la metformine et le topiramate (50, 75 et 100 mg) étaient administrés en concomitance pendant six jours consécutifs. Les résultats de cette étude ont indiqué que la C_{max} et l' ASC_{0-12h} 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 coadministrée avec le topiramate (administré en doses croissantes jusqu'à 100 mg 2 f.p.j.). Le topiramate n'avait pas 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 n'est pas claire. La clairance plasmatique du topiramate oral semble être réduite quand il est administré avec la metformine. L'amplitude du changement de la clairance est inconnue. La portée clinique de l'effet de la metformine sur la pharmacocinétique du topiramate n'est pas claire. Quand on ajoute ou retire TEVA-TOPIRAMATE chez des patients traités par la metformine, une attention particulière doit être apportée à la surveillance systématique pour assurer un contrôle adéquat de leur état diabétique.

Glyburide : Dans le cadre d'une étude d'interaction médicamenteuse menée auprès de 28 patients atteints de diabète de type 2, âgés de 38 à 68 ans et ayant un IMC entre 25 et 40 kg/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 avec le topiramate : la C_{max} moyenne et l' ASC_{24h} 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et 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, en monothérapie et en concomitance. La coadministration des deux agents n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du topiramate; l'ASC moyenne de la pioglitazone a baissé de 15 % et la C_{max} moyenne a augmenté de façon non significative, soit de 10 %. Quelques sujets ont présenté des augmentations très marquées de la C_{max} , trois des quatre valeurs les plus élevées ayant été relevées chez des sujets de sexe masculin. En outre, la C_{max} et l'ASC des métabolites actifs hydroxylé et cétonique ont accusé des baisses moyennes d'environ 15 % pour le métabolite hydroxylé et d'environ 60 % pour le métabolite cétonique. La signification clinique de ces observations n'est pas connue. Lors de l'ajout de TEVA-TOPIRAMATE à un traitement par la pioglitazone ou inversement, il faut vérifier régulièrement les paramètres pharmacocinétiques afin de maîtriser adéquatement le diabète.

Lithium :

Volontaires sains

Dans le cadre d'une étude d'interaction médicamenteuse menée auprès de 12 volontaires sains âgés de 20 à 40 ans, on a évalué la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du lithium dans le plasma lorsque du lithium (300 mg toutes les 8 heures) a été administré pendant 14 jours et du topiramate (ajusté jusqu'à 100 mg toutes les 12 heures) a été administré en concomitance au cours des six derniers jours. D'après l'analyse des données des 12 sujets, on a observé une réduction statistiquement significative de l'exposition systémique au lithium lorsqu'il a été administré en association avec le topiramate : la C_{max} et l'ASC_{0-8 h} ont diminué de 20 et 18 % respectivement, alors que la CL/F et la CLR moyennes ont augmenté de 36 et 12 % respectivement. On n'a pas pu mesurer les creux des concentrations du lithium au jour 14 chez un sujet, ce qui pourrait indiquer l'omission d'une dose. En excluant ce sujet des analyses, on a observé que l'exposition systémique au lithium était légèrement réduite en présence du topiramate (C_{max} : 12 % et ASC_{0-8 h} : 10 %) alors que la CL/F et la CLR 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 en concomitance. Les sujets ont été randomisés de façon à recevoir soit des doses faibles de topiramate allant jusqu'à 200 mg/jour, soit des doses fortes de topiramate atteignant 600 mg/jour. On a mesuré le profil pharmacocinétique du lithium après l'administration continue pendant une semaine et pendant trois semaines. Les paramètres pharmacocinétiques du lithium n'ont pas été affectés lors du traitement en association avec le topiramate à des doses atteignant 200 mg/jour ou au cours du traitement de courte durée (une semaine) à des doses atteignant 600 mg/jour. Néanmoins, on a observé une augmentation statistiquement significative de l'exposition systémique au lithium (environ 27 % pour la C_{max} et l'ASC), après l'administration du topiramate à des doses atteignant 600 mg/jour pendant trois semaines. L'exposition au topiramate a été comparable dans les deux groupes (dose faible et dose forte) après une semaine et trois semaines d'administration concomitante avec le lithium. Les effets sur le lithium de doses de topiramate supérieures à 600 mg/jour n'ont pas été étudiés et sont inconnus. On devrait surveiller les taux de lithium quand on l'administre en association avec le topiramate et l'ajustement posologique du lithium devrait être basé sur le taux de lithium ainsi que sur l'évolution clinique chez le patient.

Risperidone :

Volontaires sains

Une étude d'interaction médicamenteuse portant sur l'administration d'une dose unique de rispéridone (2 mg) et de doses multiples de topiramate (ajustées jusqu'à 200 mg/jour) a été menée auprès de 12 volontaires sains (6 hommes, 6 femmes) âgés de 28 à 40 ans. En présence du topiramate, on a noté une réduction de l'exposition systémique à la fraction active totale (rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone) : l'ASC_{0-∞} 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-∞} 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_{12h} 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-hydroxyrispéridone) 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_{12h} moyenne : 11 %), ce qui a été statistiquement significatif. Aucune modification cliniquement significative n'était observée au niveau de l'exposition systémique à la fraction active totale de la rispéridone ou au topiramate. Les effets de doses de topiramate supérieures à 400 mg/jour sur la rispéridone sont inconnus. On devrait surveiller de près les patients atteints de trouble bipolaire et recevant de la rispéridone en concomitance avec du topiramate pour suivre la réponse clinique à la rispéridone.

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

Venlafaxine : Une étude d'interaction médicamenteuse a été menée auprès de 26 volontaires sains (16 hommes et 10 femmes) âgés de 18 à 40 ans et ayant un IMC allant de 25 à 30 kg/m² pour évaluer l'interaction entre la venlafaxine et le topiramate. Les sujets ont reçu une dose orale unique de venlafaxine à libération prolongée à raison de 150 mg et des doses multiples de topiramate ajustées jusqu'à 150 mg/jour. Les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine en dose unique n'ont pas changé lorsqu'elle était administrée en concomitance avec le topiramate. Bien que la C_{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-desméthylvenlafaxine observée pendant le traitement avec le topiramate n'a eu aucun effet sur l'exposition systémique. L'administration répétée des doses quotidiennes de venlafaxine pendant cinq jours n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du topiramate. L'effet de doses de topiramate supérieures à 150 mg/jour sur la pharmacocinétique de la venlafaxine, ainsi que l'effet de doses de venlafaxine jusqu'au maximum de 375 mg/jour sur la pharmacocinétique du topiramate, sont inconnus.

Amitriptyline : L'ASC et la C_{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 doses multiples de topiramate (200 mg/jour) à 19 volontaires sains (12 hommes et 7 femmes) a eu peu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du pizotifène, un antihistaminique, administré à des doses quotidiennes de 1,5 mg. La C_{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 comme significative sur le plan clinique.

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

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

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

Diltiazem : Une étude d'interaction médicamenteuse a été menée auprès de 28 volontaires sains (13 hommes et 15 femmes) âgés de 18 à 45 ans et ayant un IMC allant de 25 à 35 kg/m² pour évaluer l'interaction entre le topiramate et le diltiazem. Les sujets admissibles ont reçu une dose unique de diltiazem à libération prolongée de 240 mg et des doses multiples de topiramate ajustées jusqu'à 150 mg/jour. Lors du traitement par le topiramate, on a observé une réduction statistiquement significative de l'exposition systémique au diltiazem : la C_{max} et l' ASC_{∞} ont accusé des réductions de 10 et 25 % respectivement suivant l'administration unique. La CL/F du diltiazem a augmenté d'environ 30 %. L'exposition systémique au métabolite actif désacétyl diltiazem a été réduite de façon statistiquement significative pendant le traitement avec le topiramate, où l'on a observé des réductions respectives de 27 et de 18 % de la C_{max} et de l' ASC_{36h} . Le topiramate n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du métabolite actif, le N-déméthyl-diltiazem, suivant l'administration d'une dose unique. Après l'administration répétée de doses uniques quotidiennes de diltiazem pendant cinq jours, l'exposition systémique au topiramate à l'état d'équilibre a été supérieure au cours du traitement par le diltiazem, où l'on a observé des augmentations respectives de 17 et 20 % de la C_{max} et de l' ASC_{12h} , 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.

Les anticoagulants antagonistes de la vitamine K

Une diminution du temps de prothrombine/rapport international normalisé (TP/RIN) a été signalée après l'administration concomitante de topiramate et d'anticoagulants antagonistes de la vitamine K. Lors de l'administration concomitante d'un traitement à base de topiramate et d'anticoagulants antagonistes de la vitamine K, une surveillance étroite du RIN doit être effectuée.

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

La C_{\max} moyenne de la flunarizine a été réduite de 22 % lorsque le topiramate a été administré concomitamment à raison de 50 mg/jour. Pendant le traitement concomitant 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' ASC_{0-24} 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 ASC_{0-12}) 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 de TEVA-TOPIRAMATE et d'autres agents favorisant la néphrolithiase, tels les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, comme l'acétazolamide, peut accroître le risque de néphrolithiase. Lors du traitement par TEVA-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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)).

9.5 Interactions médicament-aliments

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

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

On ignore le mécanisme précis par lequel le topiramate prévient la migraine et exerce ses effets anticonvulsivants.

10.2 Pharmacodynamie

Le topiramate est un nouvel agent, qui fait partie de la classe des monosaccharides porteurs d'un groupement 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 voltage-dépendants. 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 du 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 (glutamate), 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. Ces effets du topiramate dépendent de la concentration dans l'intervalle de 1 mcM à 200 mcM, tandis que dans la plage de 1 mcM à 10 mcM, l'activité du médicament est minimale.

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.

Pharmacodynamie préclinique

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 diminuait progressivement par la suite.

L'activité anticonvulsivante du topiramate chez les rongeurs a également été évaluée à l'aide de convulsivants chimiques (pentylènetétrazole, 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 héréditaires chez la souris et le rat, dans certains modèles animaux d'épilepsie d'embrassement 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 cliniques et les crises d'absence, mises en évidence par les tracés de l'ÉEG.

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 menées 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 2 fois la DE₅₀. Quand les souris ont reçu par voie orale, pendant cinq jours, des doses représentant 4 fois la DE₅₀, 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 % (DT₃), soit 50 % (DT₅₀) des souris testées, ou la dose qui rendait 50 % (DT₅₀) des souris ou des rats incapables de rester mobiles sur un cylindre ou une bobine en rotation. On a obtenu un indice de protection en calculant le rapport entre la DT₅₀ et la DE₅₀ dans le test de l'électrochoc maximal (ou entre la DT₃ et la DE₉₇). 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 1000 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 8 fois selon la dose. Chez les rats prétraités par 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 par 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 mcM, 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 mcM n'a pas eu d'effet sur la sécrétion d'acide gastrique basale ou stimulée par la pentagastrine dans l'essai 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 mcM/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 bicarbonates dans le plasma. Les effets des

deux doses de topiramate étaient similaires, bien que moins prononcés, à ceux de l'acétazolamide. La résistance vasculaire rénale, la fréquence cardiaque et le débit de filtration glomérulaire n'étaient pas différents des valeurs préthérapeutiques.

10.3 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 allant 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 à la suite de doses orales multiples de 100 mg administrées 2 fois par jour à des sujets en bonne santé a été de 6,76 mcg/mL. Les demi-vies d'élimination plasmatique moyennes après l'administration de doses multiples de 50 mg et de 100 mg toutes les 12 heures ont été d'environ 21 heures. La demi-vie d'élimination n'a pas changé de façon significative quand on est passé de doses uniques à des doses multiples.

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

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

L'administration concomitante de doses multiples de 100 à 400 mg de topiramate toutes les 12 heures et de phénytoïne ou de carbamazépine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de topiramate qui est proportionnelle à la dose.

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 mcg/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 : Le topiramate se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 13 % à 17 %. Un site de fixation de faible capacité a été observé sur les érythrocytes ou dans ces derniers, site qui devient saturé lorsque les concentrations plasmatiques de topiramate deviennent supérieures à 4 mcg/mL.

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

Métabolisme : Chez des volontaires en bonne santé, le topiramate n'est pas métabolisé de façon importante ($\approx 20\%$). Il est métabolisé dans une proportion s'élevant jusqu'à 50 % chez les patients recevant également un traitement antiépileptique par des inducteurs connus des enzymes métabolisant les médicaments. Chez l'être humain, six métabolites résultant de l'hydroxylation, de l'hydrolyse et de la 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 effectués sur deux métabolites de structure très voisine de celle du topiramate indiquent que ces métabolites ne présentent que peu ou pas d'activité pharmacologique.

Élimination : Chez l'être humain, la principale voie d'élimination du topiramate inchangé et de ses métabolites est le rein (au moins 81 % de la dose). Environ 66 % d'une dose de topiramate marqué au ^{14}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 de 100 mg de topiramate, suivant l'administration toutes les 12 heures, a été d'environ 18 mL/min et 17 mL/min, respectivement. Certaines données indiquent une réabsorption du topiramate dans les tubules rénaux. Cette observation est appuyée par des études menées chez le rat avec co-administration de topiramate et de probénécide, qui ont indiqué une augmentation significative de la clairance rénale du topiramate. Cette interaction n'a pas été évaluée chez l'être humain. De façon globale, la clairance plasmatique est d'environ 20 à 30 mL/min chez l'être humain après administration orale.

Populations et cas particuliers

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

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

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

Origine ethnique : Bien qu'on n'ait pas fait de comparaison directe des paramètres pharmacocinétiques, l'analyse des données sur les concentrations plasmatiques provenant des études d'efficacité clinique a indiqué que l'origine ethnique ne semble avoir aucun effet sur la clairance plasmatique du topiramate. De plus, si on se base sur les analyses regroupées, l'origine ethnique ne semble avoir aucun effet sur l'efficacité du topiramate.

Âge : Bien qu'on n'ait pas fait de comparaison directe des paramètres pharmacocinétiques, l'analyse des données sur les concentrations plasmatiques provenant des études d'efficacité clinique a indiqué que l'âge ne semble avoir aucun effet sur la clairance plasmatique 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 atteint d'insuffisance hépatique ont augmenté (C_{max} : 28,9 % et $ASC_{(0-\infty)}$: 29,2 %) par rapport à ce qui a été observé chez les sujets en santé en raison d'une diminution approximative de 26 % de la clairance plasmatique du topiramate oral. La diminution de la clairance plasmatique du topiramate oral était principalement attribuable à une diminution de 49 % de la clairance rénale. On ignore pourquoi la clairance rénale était diminuée chez les insuffisants hépatiques. Par conséquent, TEVA-TOPIRAMATE doit être administré avec prudence aux insuffisants hépatiques (*voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique – Patients atteints d'une maladie hépatique*).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique d'une seule dose de 100 mg de topiramate oral a été évaluée chez des sujets atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave (sept patients par groupe) et a été comparée à celle de sept sujets ayant une fonction rénale normale, appariés sur le plan démographique. Par comparaison avec les sujets normaux, les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée et les sujets atteints d'insuffisance rénale grave présentaient des réductions de la clairance plasmatique globale du topiramate oral de 42 et 54 % respectivement. Les valeurs respectives de la clairance rénale ont diminué de 54 % et de 77 %. Il en a résulté une augmentation de l'exposition plasmatique moyenne (ASC) par un facteur de 1,9 chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et de 2,2 chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. À l'état d'équilibre, on peut prévoir, dans l'ensemble, une ASC plasmatique de topiramate plus élevée pour une dose donnée chez les insuffisants rénaux que chez les patients présentant une fonction rénale normale. De plus, le temps requis pour atteindre l'état d'équilibre est plus long chez ces patients pour chaque dose. Il est donc recommandé d'administrer la moitié de la dose de départ ou de maintien habituelle chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (*voir [7](#)*

[MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale et 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique – Patients atteints d'insuffisance rénale](#)).

Hémodialyse : On élimine efficacement le topiramate du plasma par hémodialyse (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique – Patients sous hémodialyse](#)).

Pharmacocinétique préclinique

Des études menées 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 fixe peu aux protéines plasmatiques (9 % à 17 %) chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe, mais il semble qu'il y ait un site de fixation de faible capacité de ce médicament au niveau des érythrocytes de toutes les espèces étudiées. Les études menées 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 une dose orale unique.

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

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

TEVA-TOPIRAMATE doit être conservé dans des flacons blancs en polyéthylène haute densité (PEHD), entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

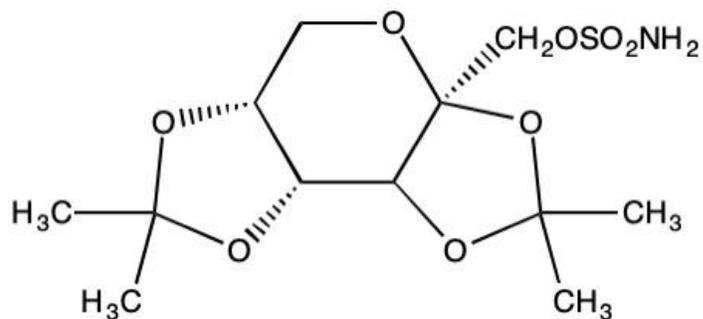
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Topiramate

Dénomination systématique : Sulfamate de 2,3:4,5-bis-*O*-(1-méthyléthylidène)-β-D-fructopyranose

Formule et masse moléculaires : $C_{12}H_{21}NO_8S$; 339,37 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le topiramate est une poudre de couleur blanche à blanc cassé. Il est complètement soluble dans le dichlorométhane. Le pH d'une solution aqueuse de topiramate à 1,0 % p/v se situe entre 4,5 et 5,5.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

ÉPILEPSIE

Essais contrôlés sur la monothérapie

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

L'essai a été mené auprès de 487 patients âgés de 6 à 83 ans atteints d'une épilepsie de diagnostic récent (à début focal ou à crises généralisées) ou d'une épilepsie récurrente lorsqu'ils ne prenaient aucun MAE. Les patients qui avaient eu une ou deux crises bien documentées au cours des trois mois de la phase rétrospective au départ ont été admis à l'essai et ont reçu 25 mg/jour de topiramate pendant sept jours, sans insu. Avant la randomisation, les patients ont dû interrompre tout traitement antiépileptique employé de façon temporaire ou en cas d'urgence. Après cette phase, les patients ont été randomisés dans deux groupes : topiramate à 50 mg/jour ou topiramate à 400 mg/jour. Les patients ont continué dans la phase à double insu jusqu'à ce qu'ils aient présenté une première crise épileptique à début focal ou crises tonico-cloniques généralisées, ou jusqu'à la fin de la phase à double insu six mois après la randomisation du dernier sujet, ou encore jusqu'au retrait pour des raisons spécifiées dans le protocole. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité visait à comparer dans les groupes recevant le topiramate le délai avant la survenue d'une crise épileptique à début focal ou d'une crise tonico-clonique généralisée au cours de la phase à double insu. La comparaison des courbes de survie de Kaplan-Meier sur le délai avant l'apparition de la première crise épileptique a démontré que le topiramate à 400 mg/jour était plus bénéfique que le topiramate à 50 mg/jour ($p = 0,0002$, test Mantel-Haenzel). La séparation entre les deux groupes favorisant le groupe à dose plus élevée s'est produite au début de la phase d'ajustement posologique et a été statistiquement significative à partir de deux semaines après la randomisation ($p = 0,046$) lorsque, en suivant le schéma d'ajustement hebdomadaire, les sujets dans le groupe à dose plus élevée ont atteint une dose maximale de topiramate de 100 mg/jour. La proportion de sujets qui n'ont présenté aucune crise épileptique était supérieure dans le groupe ayant reçu la dose plus élevée, d'après les estimations Kaplan-Meier, pendant au moins six mois de traitement (82,9 % *p/r* au 71,4 %; $p = 0,005$), et pendant au moins un an de traitement (75,7 % *p/r* au 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 quant au délai d'apparition de la première crise concordent entre les différents sous-groupes de sujets définis selon l'âge, le sexe, la région géographique, le poids corporel au début de l'essai, le type de crise au début de l'essai, le temps depuis le diagnostic et l'emploi d'antiépileptiques au début de l'essai.

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

Les résultats d'essais cliniques ont établi l'efficacité du topiramate comme traitement adjuvant chez les patients présentant des crises partielles réfractaires avec ou sans crises généralisées secondaires. Six études multicentriques, randomisées, à double insu et contrôlées par placebo ont été menées auprès de patients en consultation externe. Les patients des six études étaient autorisés à prendre un maximum de deux MAE en plus du topiramate (doses cibles de 200, 400, 600, 800 ou 1000 mg/jour) ou du placebo.

Dans ces six études, le principal critère d'efficacité a été la baisse de la fréquence des crises par rapport à la fréquence initiale pendant toute la phase à double insu; le taux des répondeurs (patients présentant une baisse d'au moins 50 % de la fréquence des crises) a également été mesuré. Le [tableau 14](#) présente les baisses médianes de la fréquence des crises, exprimées en pourcentages, et les taux de répondeurs par groupe de traitement pour chaque étude.

Tableau 14 : Baisses médianes de la fréquence des crises, exprimées en pourcentages, et taux de répondeurs dans six études à double insu contrôlées par placebo menées avec le topiramate comme traitement adjuvant chez des adultes présentant des crises épileptiques à début focal.

Protocole	Résultats d'efficacité	Placebo	Posologie cible de topiramate (mg/jour)				
			200	400	600	800	1000
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 $p \leq 0,001$.

Dans les six études d'efficacité chez des adultes, 232 des 527 patients recevant le topiramate (44 %) ont répondu au traitement avec une baisse d'au moins 50 % des crises pendant la phase à double insu; à titre de 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 le topiramate (21 %) dans les groupes recevant 200 à 1000 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 ou plus, le pourcentage de répondeurs au traitement était statistiquement plus élevé pour les patients recevant le topiramate que pour ceux recevant le placebo.

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

Dans les études cliniques originales, l'ajustement posologique commençait avec 100 mg/jour pendant la première semaine, 100 mg *bid* la deuxième semaine et 200 mg *bid* la troisième semaine. Dans une étude à double insu de 12 semaines, cette approche a été comparée avec un ajustement posologique moins rapide, commençant avec 50 mg/jour.

Il y avait nettement moins de manifestations indésirables entraînant l'arrêt du traitement ou l'ajustement de la posologie dans ce dernier cas. Les baisses de la fréquence des crises étaient comparables entre ces groupes à tous les intervalles où elles ont été mesurées.

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

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

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

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

Pendant toute la phase à double insu, on a mesuré la fréquence des crises par rapport à la période initiale. On a également relevé le taux médian 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 15](#).

Tableau 15 : Baisses médianes de la fréquence des crises, exprimées en pourcentage, et taux de répondeurs dans une étude à double insu contrôlée par placebo menée avec le topiramate comme traitement adjuvant chez des enfants présentant des crises épileptiques à début focal

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

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

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

Données cliniques additionnelles sur le traitement adjuvant

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

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

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

Essais contrôlés du traitement prophylactique de la migraine

Les résultats de deux essais cliniques multicentriques à double insu randomisés en groupes parallèles et contrôlés par placebo, établissent l'efficacité du topiramate dans le traitement prophylactique de la migraine. Ces deux essais de conception identiques recrutaient des patients ayant des antécédents de migraine, avec ou sans aura, depuis six mois au moins, selon les critères de l'*International Headache Society*. Étaient exclus les patients ayant des antécédents de céphalées vasculaires de Horton ou de céphalées migraineuses basilaires, ophtalmoplégiques, hémiplégiques ou transformées. Les patients devaient avoir passé une période sans médicament préventif de la migraine, quel qu'il soit, avant de commencer la phase initiale.

Les patients ayant eu 3 à 12 périodes de migraine (une période de migraine étant définie comme une céphalée migraineuse commençant et s'arrêtant, ou récidivant, dans un intervalle de 24 heures) au cours des quatre semaines de la phase initiale ont été randomisés de façon égale en quatre groupes (50 mg/jour, 100 mg/jour ou 200 mg/jour de topiramate et placebo) et traités pendant 26 semaines en tout (période d'ajustement de huit semaines et période d'entretien de 18 semaines). Le traitement a commencé à raison d'une dose quotidienne de 25 mg pendant une semaine, laquelle a ensuite été augmentée, 1 fois par semaine, par palier de 25 mg jusqu'à obtention de la dose cible ou de la dose maximale 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 sous topiramate par rapport au groupe placebo.

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

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

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

La fréquence moyenne initiale de céphalées migraineuses était de 5,5 migraines/28 jours approximativement, et était comparable d'un groupe de traitement à l'autre. Les changements

de fréquence moyenne de céphalées migraineuses sur une période de quatre semaines, du début à la phase à double insu étaient $-1,4$, $-2,1$ et $-2,4$, respectivement, dans les groupes sous 50, 100 et 200 mg/jour de topiramate, contre $-1,1$ dans le groupe placebo (voir la [figure 1](#)). Les différences entre les groupes 100 et 200 mg/jour de topiramate et le groupe placebo étaient statistiquement significatives ($p = 0,008$ et $p < 0,001$, respectivement; intervalles de confiance c. placebo : 100 mg/jour de topiramate $[-1,76, -0,27]$, 200 mg/jour de topiramate $[-2,06, -0,57]$). Les changements de fréquence des migraines représentent des diminutions médianes de 35 %, 49 % et 48 % respectivement dans les groupes 50, 100 et 200 mg/jour de topiramate, contre 19 % dans le groupe placebo.

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

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

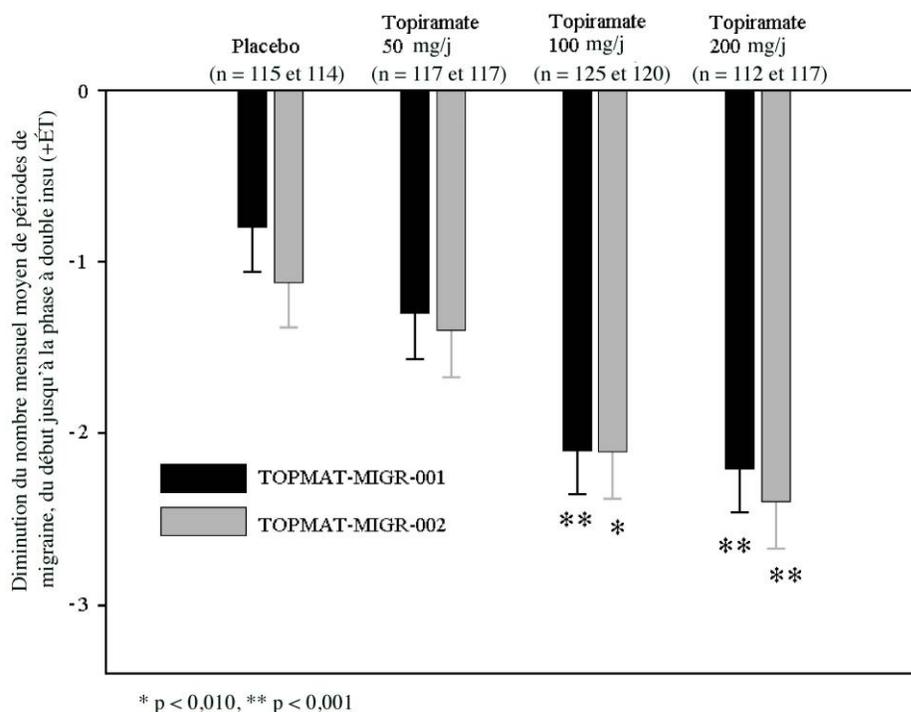


Figure 1 : Diminution de la fréquence des céphalées migraineuses sur 4 semaines (études TOPMAT-MIGR-001 et TOPMAT-MIGR-002)

Parmi les autres mesures d'efficacité des deux études, citons le taux de répondeurs, le taux de réponse cumulé, le changement du taux moyen mensuel de crises migraineuses, le changement du taux moyen mensuel d'utilisation de médicaments d'appoint, le changement du nombre moyen des jours de migraine par mois et le délai d'action défini comme le premier mois de différence statistiquement significative entre chaque groupe de traitement par le topiramate et

le groupe placebo concernant le paramètre d'efficacité primaire, qui a été maintenue pendant le reste de la phase à double insu.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée à répartition aléatoire et à double insu comprenant deux séquences de traitements administrés tous deux en deux périodes sous forme de doses uniques a été menée chez des adultes de sexe masculin à jeun et en bonne santé pour comparer la biodisponibilité d'une dose unique de deux types de comprimés de topiramate, TEVA-TOPIRAMATE (topiramate) à 100 mg et Topamax® à 100 mg (Janssen-Ortho inc.). Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 27 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Topiramate (1 × 100 mg) Moyennes géométriques Moyennes arithmétiques (% CV)				
PARAMÈTRE	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	56 799,2 57 520,1 (17)	54 156,5 55 780,8 (23)	104,9	98,2-112,1
ASC _i (ng•h/mL)	66 199,5 67 255,6 (19)	63 647,7 65 233,3 (22)	104,0	98,9-109,4
C _{max} (ng/mL)	1935,7 1974,3 (22)	1779,1 1863,8 (27)	108,8	100,3-118,0
t _{max} ³ (h)	1,3 (0,5 – 6,0)	1,3 (0,5 – 3,3)		
t _{1/2} ⁴ (h)	36,5 (12)	36,7 (22)		

¹ TEVA-TOPIRAMATE (topiramate) en comprimés de 100 mg (Teva Canada Limitée).

² TOPAMAX® (topiramate) en comprimés de 100 mg (Janssen-Ortho Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Une étude croisée à répartition aléatoire et à double insu comprenant deux séquences de traitements administrés tous deux en deux périodes sous forme de doses uniques a été menée chez des adultes de sexe masculin à jeun et en bonne santé pour comparer la biodisponibilité d'une dose unique de deux types de comprimés de topiramate, TEVA-TOPIRAMATE (topiramate) à 200 mg et Topamax® à 200 mg (Janssen-Ortho inc.). Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 30 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Topiramate (1 × 200 mg) Moyennes géométriques Moyennes arithmétiques (% CV)				
PARAMÈTRE	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	111 859,0 113 239,4 (16)	113 960,4 116 215,7 (21)	98,2	96,4 – 100,0
ASC _i (ng•h/mL)	126 696,5 129 008,7 (21)	128 953,7 132 327,8 (25)	98,3	96,1 – 100,5
C _{max} (ng/mL)	3614,3 3654,9 (16)	3 753,7 3 829,1 (21)	96,3	92,7 – 100,1
t _{max} ³ (h)	1,0 (0,5 – 5,0)	1,0 (0,5 – 3,7)		
t _½ ⁴ (h)	31,7 (16)	32,3 (18)		

¹ TEVA-TOPIRAMATE (topiramate) en comprimés de 100 mg (Teva Canada Limitée).

² TOPAMAX® (topiramate) en comprimés de 100 mg (Janssen-Ortho Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Tableau 17 : Études de toxicité aiguë menées avec le topiramate

Espèce/souche	Voie d'administration	N ^{bre} d'animaux/groupe M/F [Âge]	Intervalle posologique (mg/kg)	DL ₅₀ estimée (mg/kg)
Souris CrI:COBS CD [®] -1 1CR)BR	Gavage	2/2 ou 5/5 [6-8 semaines]	1000-3 375	M 2338 F 2915
Souris CrI:COBS CD [®] -1 1CR)BR	i.p.	5/5 ou 2/2 [6-8 semaines]	500-1700	M 605 F 710
Rat CrI:COBS [®] (W1)BR	Gavage	5/5 ou 2/2 [7-8 semaines]	1500-4 220	M 3745 F 2436
Rat CrI:COBS [®] (W1)BR	i.p.	5/5 ou 2/2 [7-8 semaines]	750-2550	M 1633 F 1227
Chien beagle	i.p.	1/1 ou 2/2 [approx. 1 an]	270-400	Aucun décès

Toxicité chronique

Tableau 18 : Études de toxicité avec des doses multiples

Espèce/souche Sexe	Voie d'administration	N ^{bre} d'animaux/ groupe M/F	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 pondéral 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 (quelques 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 rétablissement	10, 90, 750	3 mois plus période de rétablissement 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 toxiques. 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 pondéral plus faibles, et moindre rendement de l'alimentation (avec dose de 300 mg/kg/jour uniquement); paramètres des érythrocytes et triglycérides plus faibles; taux sériques plus élevés de chlorure 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 rétablissement de 4, 9 et 20 semaines	Gain pondéral plus faible; taux de gastrine plus élevé et hyperplasie de l'épithélium gastrique. Pas d'effet sur les cellules gastriques du type entérochromaffines (souvent associées à la formation de tumeurs en présence de taux élevés de gastrine). Pendant la période de rétablissement, tous les changements étaient réversibles.
Beagle Mâle et femelle	p.o.	4/4	10, 40, 150	3 mois	Gain pondéral, consommation et rendement alimentaires plus faibles; hémodilution; diminution des transaminases et de la densité de l'urine; 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.
Beagle Mâle et femelle	p.o.	4/4	10, 30, 100	12 mois	Vomissements sporadiques à toutes les doses. Gain pondéral 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.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

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

0,2 fois la dose recommandée chez l'humain (400 mg/jour) en mg/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 orales de 20, 100 et 500 mg/kg, ou 0,2, 2,5, 30 et 400 mg/kg), la fréquence des malformations des membres (ectrodactylie, micromélie et amélie) était accrue chez les petits des rates ayant reçu 400 mg/kg (10 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²) ou plus durant la période d'organogenèse de la grossesse. Une embryotoxicité (réduction du poids fœtal, augmentation de la fréquence des variations structurales) a été observée à des doses aussi faibles que 20 mg/kg (0,5 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²). Des signes cliniques de toxicité maternelle ont été observés à 400 mg/kg ou plus, et le gain pondéral de la mère a été réduit durant l'administration d'une dose de 100 mg/kg ou plus.

Dans le cadre d'études menées chez le lapin (20, 60 et 180 mg/kg ou 10, 35 et 120 mg/kg par voie orale durant l'organogenèse), la mortalité embryofœtale était accrue à la dose de 35 mg/kg (2 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²) ou plus, et des effets tératogènes (principalement des malformations costales et vertébrales) ont été observés à la dose de 120 mg/kg (6 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²). Des signes de toxicité chez les mères (diminution du gain pondéral, signes cliniques et/ou mortalité) ont été observés aux doses de 35 mg/kg et plus.

Lorsque les rates ont été traitées durant la dernière partie de la gestation et durant l'allaitement (0,2, 4, 20 et 100 mg/kg ou 2, 20 et 200 mg/kg), on a noté une diminution de la viabilité des petits et un retard dans leur développement à la dose de 200 mg/kg (5 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²) et des réductions du gain pondéral avant et/ou après le sevrage aux doses de 2 mg/kg (0,05 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²) et plus. La toxicité maternelle (diminution du gain pondéral, signes cliniques) était évidente aux doses de 100 mg/kg et plus.

Dans le cadre d'une étude sur le développement des embryons et des fœtus de rats qui comportait un volet postnatal (0,2, 2,5, 30 ou 400 mg/kg administrés durant l'organogenèse; voir ci-dessus), les petits ont présenté un retard de développement à la dose de 400 mg/kg (10 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²) et une réduction persistante du gain pondéral aux doses de 30 mg/kg (1 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²) ou plus.

Carcinogénicité

Des tumeurs du muscle 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 limitées à cette espèce. Comme il n'existe pas d'équivalent chez l'être humain, ces tumeurs n'ont pas été considérées comme étant pertinentes au point de vue clinique. Aucun résultat similaire n'a été observé dans l'étude de carcinogénicité chez le rat (ayant reçu des doses orales s'élevant jusqu'à 120 mg/kg pendant 24 mois).

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

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de TOPAMAX[®] (comprimés de 25 mg, 100 mg et 200 mg), Numéro de contrôle de la présentation: 271964, Janssen Inc. (30 juin 2023).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-TOPIRAMATE

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-TOPIRAMATE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-TOPIRAMATE**.

À quoi TEVA-TOPIRAMATE sert-il?

TEVA-TOPIRAMATE est employé pour :

- maîtriser l'épilepsie (crises épileptiques) chez les adultes et les enfants (de 6 ans ou plus);
- avec d'autres antiépileptiques, pour traiter l'épilepsie chez les adultes et les enfants (de 2 ans ou plus);
- pour prévenir la migraine chez les adultes (personnes âgées de 18 ans et plus).

Comment TEVA-TOPIRAMATE agit-il?

Utilisé pour traiter l'épilepsie, TEVA-TOPIRAMATE est un médicament antiépileptique qui agit sur les substances chimiques du cerveau responsables de la transmission de signaux aux nerfs. Ce faisant, il réduit le risque de crises épileptiques et de migraine.

Quels sont les ingrédients de TEVA-TOPIRAMATE?

Ingrédient médicinal : Topiramate

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, silice colloïdale, stéarate de magnésium. L'enrobage des comprimés contient les ingrédients suivants :

25 mg : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, hypromellose, macrogol, polydextrose, polyéthylèneglycol, triacétate de glycérol, triacétine.

100 mg : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, hypromellose, macrogol, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, polysorbate.

200 mg : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol.

TEVA-TOPIRAMATE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de : 25 mg, 100 mg et 200 mg.

Vous ne devez pas prendre TEVA-TOPIRAMATE si :

- votre enfant ou vous-même êtes allergiques au topiramate ou à tout autre ingrédient de TEVA-TOPIRAMATE;
- vous avez besoin d'un traitement antimigraineux et que vous êtes enceinte ou en mesure de le devenir et n'utilisez pas de méthode de contraception hautement efficace.

Avant de prendre TEVA-TOPIRAMATE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si votre enfant ou vous-même :

- avez des calculs rénaux ou en avez déjà eu;
- avez des problèmes métaboliques ou rénaux ou en avez déjà eu;
- avez des problèmes de foie ou en avez déjà eu;
- avez une affection qui pourrait augmenter le risque d'acidose métabolique (taux d'acidité élevé dans le sang), telle que :
 - maladie rénale
 - troubles respiratoires graves
 - état de mal épileptique (crise épileptique de plus de 5 minutes ou de fréquence supérieure à une par période de 5 minutes)
 - diarrhée
 - chirurgie
 - régime alimentaire cétogène (faible en glucides et élevé en lipides)
- avez des antécédents familiaux d'hypercalciurie (taux de calcium élevé dans l'urine);
- faites des activités (comme la natation, la conduite automobile, l'escalade, etc.) où une perte de connaissance pourrait vous exposer, vous, votre enfant ou votre entourage, à un grave danger;
- **allaitez ou envisagez de le faire. TEVA-TOPIRAMATE peut se retrouver dans le lait maternel et nuire à votre bébé.**
- **êtes enceinte ou prévoyez le devenir. TEVA-TOPIRAMATE pour la prévention des migraines est contre-indiqué chez les femmes enceintes.**

Autres mises en garde pertinentes

TEVA-TOPIRAMATE peut causer de graves effets tels que :

- **Hyperammoniémie**
Le traitement par TEVA-TOPIRAMATE peut causer une hyperammoniémie (taux d'ammoniaque élevés dans le sang) susceptible d'affecter le cerveau. Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez ou présentez une léthargie (manque d'énergie), des vomissements, des changements de votre état mental ou une hypothermie (température corporelle basse) inexpliqués. Votre professionnel de la santé pourra surveiller votre état de santé et les taux d'ammoniaque dans votre sang. Cela lui permettra de décider si vous devez cesser le traitement par TEVA-TOPIRAMATE.
- **Oligohidrose et hyperthermie**
Le traitement par TEVA-TOPIRAMATE peut causer une oligohidrose (diminution ou absence de transpiration) et une hyperthermie (température corporelle élevée), en particulier chez les enfants. Votre professionnel de la santé vous surveillera de près, vous ou votre enfant, afin de déceler tout symptôme de diminution de la transpiration et d'augmentation de la température du corps. Toutefois, si votre enfant ou vous-même notez ou présentez l'un de ces symptômes, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement. Votre enfant et vous-même devez être bien hydratés avant et pendant la pratique d'activités comme l'exercice physique ou pendant une exposition à des températures chaudes. Si votre enfant ou vous-même prenez des médicaments qui augmentent le risque de troubles liés à la chaleur (p. ex. des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ou des médicaments ayant une activité anticholinergique), informez-en votre professionnel de la santé.
- **Acidose métabolique**
Le traitement par TEVA-TOPIRAMATE peut causer une acidose métabolique (taux d'acidité élevé dans le sang) chez les adultes et les enfants. Ce phénomène peut fragiliser ou ramollir les os (ostéoporose, ostéomalacie ou ostéopénie) ou entraîner une respiration rapide, un manque persistant d'énergie, une perte d'appétit, des problèmes cardiaques, de la confusion ou une diminution du niveau de conscience. Si votre enfant ou vous-même présentez ou notez l'un de ces symptômes, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement. Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer, à vous ou à votre enfant, un test de sang, afin de mesurer l'acidité de votre sang avant le traitement par TEVA-TOPIRAMATE, puis régulièrement par la suite.

- **Altération mentale et motrice**

Le traitement par TEVA-TOPIRAMATE peut avoir une incidence sur votre performance mentale et motrice et causer un ralentissement psychomoteur, de la difficulté à se concentrer, des problèmes d'élocution, des difficultés à trouver ses mots, de la somnolence, de la fatigue et des troubles de l'humeur.

- **Problèmes oculaires**

Le traitement par TEVA-TOPIRAMATE peut causer des problèmes oculaires susceptibles d'entraîner la cécité. Si votre enfant ou vous-même remarquez que votre vue change, ou si vous avez mal aux yeux, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement et demandez une aide médicale. Votre médecin pourrait mettre fin à votre traitement par TEVA-TOPIRAMATE.

- **Calculs rénaux (pierres aux reins)**

Le traitement par TEVA-TOPIRAMATE a été associé à la formation de pierres aux reins, en particulier chez les patients qui présentent un risque accru de calculs rénaux. Votre professionnel de la santé vous recommandera, à vous ou à votre enfant, de boire beaucoup de liquide lorsque vous prenez TEVA-TOPIRAMATE, de manière à réduire le risque de formation de calculs rénaux.

- **Réactions cutanées graves**

Le traitement par TEVA-TOPIRAMATE et les réactions allergiques peuvent causer de graves réactions cutanées, comprenant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. Peuvent s'ensuivre des symptômes tels qu'éruptions cutanées, maux de gorge, fièvre et ulcères buccaux. Si votre enfant ou vous-même notez des signes de réactions cutanées graves quelconques, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement, même si les symptômes sont légers. Votre médecin pourrait mettre fin à votre traitement par TEVA-TOPIRAMATE.

- **Pensées ou comportement suicidaires**

Les antiépileptiques tels que TEVA-TOPIRAMATE peuvent augmenter le risque de pensées ou de comportement suicidaires (qui consistent à se faire ou mal ou à vouloir s'enlever la vie). Si de telles pensées vous traversent l'esprit à un moment ou à un autre, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

- **Perte de poids**

Le traitement par TEVA-TOPIRAMATE peut entraîner une perte de poids. Votre professionnel de la santé pourrait donc vous enjoindre, vous ou votre enfant, de prendre des suppléments alimentaires ou d'augmenter votre consommation de nourriture.

Pour plus ample information sur ces effets et sur les autres effets secondaires, consultez le tableau ci-après intitulé « **Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre** ».

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : TEVA-TOPIRAMATE peut causer de la somnolence, des étourdissements, des troubles visuels, une vue brouillée et d'autres symptômes connexes. Avant de conduire ou d'exécuter des tâches qui requièrent une attention particulière, attendez de voir comment vous réagissez à TEVA-TOPIRAMATE.

Épreuves de laboratoire et surveillance : Votre professionnel de la santé pourrait surveiller votre état de santé et l'évaluer en vous faisant passer des tests de sang. Ces tests, qui servent à mesurer les taux de bicarbonate et d'ammoniaque, peuvent être effectués avant et pendant votre traitement par TEVA-TOPIRAMATE.

Grossesse et allaitement

TEVA-TOPIRAMATE peut réduire l'efficacité des contraceptifs. Si vous prenez des contraceptifs oraux, informez votre médecin de tout changement dans vos saignements menstruels (saignements/tachetures [petits saignements vaginaux] intermenstruels).

De plus, votre médecin pourrait vous demander de passer un test de grossesse avant de commencer le traitement par TEVA-TOPIRAMATE.

ÉPILEPSIE SEULEMENT

- Si vous prenez TEVA-TOPIRAMATE durant votre grossesse :
 - votre bébé présentera un risque accru de malformations congénitales appelées fentes labiales (« bec-de-lièvre ») et fentes palatines, ainsi qu'un risque accru d'autres malformations (p. ex. anomalies touchant diverses parties ou organes corporels, y compris les membres et le cœur). Ces malformations peuvent commencer tôt durant la grossesse, avant même que vous sachiez que vous êtes enceinte. Bec-de-lièvre et fente palatine peuvent néanmoins survenir même si la mère ne prend aucun médicament et ne présente aucun autre facteur de risque.
 - Votre enfant risque d'être atteint d'autisme et d'une déficience intellectuelle.
- Discutez-en avec votre professionnel de la santé, car il se pourrait qu'il existe d'autres médicaments pour traiter votre maladie qui risquent moins de causer des malformations congénitales.
- Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, ou si vous êtes en mesure de procréer et que vous suivez un traitement contre l'épilepsie, demandez à votre professionnel de la santé s'il est possible que vous preniez un autre médicament que TEVA-TOPIRAMATE. Si la décision d'utiliser TEVA-TOPIRAMATE est prise, vous devez employer une méthode de contraception hautement efficace durant le traitement. Discutez avec votre médecin de la meilleure méthode de contraception à employer durant votre traitement par TEVA-TOPIRAMATE.
- L'acidose métabolique causée par un traitement par TEVA-TOPIRAMATE en cours de grossesse peut avoir des effets nocifs pour votre bébé. Consultez votre professionnel de la santé si TEVA-TOPIRAMATE a causé une acidose métabolique durant votre grossesse.
- Si vous prenez TEVA-TOPIRAMATE pendant votre grossesse, vous pourriez entrer en travail prématurément ou votre bébé pourrait naître prématurément. Si vous avez des questions sur ce risque pendant la grossesse, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Si vous devenez enceinte pendant le traitement par TEVA-TOPIRAMATE, informez-en votre médecin sur-le-champ. Votre médecin et vous devrez décider d'un commun accord si vous devriez poursuivre ou non le traitement par TEVA-TOPIRAMATE durant votre grossesse.

Registre de grossesses : Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par TEVA-TOPIRAMATE, parlez à votre médecin de l'inscription au *North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry*. Vous pouvez vous y inscrire en appelant au 1 888 233-2334. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements sur l'innocuité des médicaments antiépileptiques durant la grossesse. Des renseignements sur ce registre peuvent également être trouvés sur le site Web suivant : <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

PRÉVENTION DE LA MIGRAINE SEULEMENT

- Vous ne devez pas prendre TEVA-TOPIRAMATE pour prévenir les crises de migraine si vous êtes enceinte ou si vous êtes en âge de procréer et que vous n'utilisez pas une méthode de contraception hautement efficace.

N'arrêtez pas de prendre TEVA-TOPIRAMATE avant d'en parler à votre professionnel de la santé. L'arrêt soudain du traitement par TEVA-TOPIRAMATE peut causer des problèmes soudains, y compris des crises d'épilepsie.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-TOPIRAMATE :

- médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque, comme la digoxine;
- dépresseurs du système nerveux central (SNC), comme l'alcool;
- médicaments contenant des hormones utilisés comme contraceptifs (contraceptifs hormonaux), y compris la pilule, les implants, les timbres et les injections;
- médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme la metformine, le glyburide ou la pioglitazone;
- médicaments utilisés pour traiter le trouble bipolaire, comme le lithium ou la rispéridone;
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme l'amitriptyline;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, comme le diltiazem ou l'hydrochlorothiazide;
- médicaments utilisés pour éclaircir le sang, comme les anticoagulants;

- médicaments qui augmentent le risque de calculs rénaux, comme l'acétazolamide;
- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (crises épileptiques), comme la phénytoïne, l'acide valproïque (valproate) ou la carbamazépine.

Utilisation du médicament

- On prend habituellement TEVA-TOPIRAMATE en deux prises par jour, mais votre médecin peut le prescrire en une seule prise par jour, ou en une dose plus forte ou plus faible.
- Il ne faut jamais arrêter de prendre TEVA-TOPIRAMATE, ni augmenter ou diminuer votre dose, à moins d'indication contraire de la part de votre médecin.
- Avalez les comprimés avec une bonne quantité d'eau. Vous (ou votre enfant) pouvez les prendre avec ou sans nourriture. Il ne faut ni briser ni écraser les comprimés. Tout mélange de médicament et de nourriture doit être avalé immédiatement sans mastiquer. Il ne faut pas le conserver pour plus tard.
- Vérifiez toujours que vous avez une quantité suffisante de comprimés pour ne pas en manquer.
- Ne cessez pas de prendre TEVA-TOPIRAMATE ou n'ajustez pas votre dose ou celle de votre enfant sans consulter votre médecin d'abord.

Dose habituelle

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient, à vous-même ou à votre enfant. Prenez TEVA-TOPIRAMATE exactement comme il vous l'aura prescrit. Votre médecin pourrait commencer par vous prescrire une dose faible, puis l'ajuster ensuite lentement au besoin.

ÉPILEPSIE SEULEMENT

TEVA-TOPIRAMATE seul :

- La posologie habituelle d'entretien chez l'adulte et l'enfant (âgé de 6 ans ou plus) est de 100 mg à 400 mg par jour. On prend habituellement TEVA-TOPIRAMATE en deux prises par jour.

TEVA-TOPIRAMATE en association avec d'autres agents antiépileptiques :

- La posologie habituelle d'entretien chez l'adulte est de 200 mg à 400 mg par jour.
- Chez l'enfant, la posologie est établie en fonction du poids corporel et se situe généralement entre 5 et 9 mg/kg/jour.
- TEVA-TOPIRAMATE n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 2 ans.

PRÉVENTION DE LA MIGRAINE SEULEMENT

Il est important, pour réduire le risque de migraines, de suivre à la lettre les directives de votre médecin. Votre médecin vous prescrira une dose initiale de 25 mg à prendre au coucher. Il augmentera ensuite la posologie jusqu'à ce qu'elle atteigne la plus faible dose capable de prévenir vos migraines.

- La posologie habituelle est de 100 mg par jour. TEVA-TOPIRAMATE se prend deux fois par jour (50 mg le matin et 50 mg le soir). Il est possible que votre médecin vous indique de réduire ou d'augmenter la dose.

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

Rappel : Ce médicament a été prescrit à vous ou à votre enfant. N'en donnez pas à une autre personne.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de **TEVA-TOPIRAMATE**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, vous (ou votre enfant) devez la prendre dès que vous y pensez. Toutefois, s'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose manquée. Prenez plutôt votre dose au moment prévu; ne prenez pas 2 doses à la fois pour compenser la dose omise.

Effets secondaires possibles de TEVA-TOPIRAMATE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de **TEVA-TOPIRAMATE**. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre médecin.

Les effets secondaires chez les adultes comprennent les manifestations suivantes : troubles de la coordination, ralentissement de la pensée, troubles de la mémoire, étourdissements, fatigue, picotements, maux de tête, infections des voies respiratoires supérieures (p. ex. rhume, bronchite), somnolence, agitation, diminution de l'appétit, troubles de l'élocution (p. ex. hésitation ou difficulté à trouver ses mots), dépression, labilité émotionnelle, sautes d'humeur, nausées, perturbations du goût et perte de poids.

Les effets secondaires chez les enfants comprennent les manifestations suivantes : 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, picotements et comportement agressif.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Diminution de la transpiration et augmentation de la température corporelle (fièvre).			✓
Troubles oculaires : Douleur oculaire intense soudaine, perte partielle ou totale de la vue, vue brouillée, déformée ou double ou détérioration de la vue, augmentation de la pression intraoculaire, cercles lumineux autour des lumières, douleur ou rougeur oculaires, dilatation des pupilles, augmentation de la sensibilité des yeux à la lumière, enflure et démangeaison des paupières, irritation oculaire, occlusion des veines oculaires, nausées, vomissements et maux de tête intenses.			✓
Hyperammoniémie (taux d'ammoniaque élevé dans le sang) : Diminution de la vigilance, fatigue, vomissements, température corporelle basse (< 35 °C), confusion, irritabilité ou refus de manger de la viande ou des produits riches en protéines.		✓	
Calculs rénaux : Sang dans l'urine ou douleur dans le bas du dos ou dans la région génitale.		✓	
TRÈS RARE			
Réaction allergique, comprenant les réactions cutanées graves (p. ex. le syndrome de Stevens-Johnson) : rougeur de la peau, urticaire, éruptions cutanées ou démangeaisons,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
enflure des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge ou d'autres parties du corps, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante ou essoufflement, fièvre, ulcères buccaux, rougeurs, formation de cloques et/ou desquamation cutanée (en particulier autour des lèvres, de la bouche, des yeux, du nez ou des organes génitaux, et accompagnés de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des ganglions), douleur buccale ou oculaire, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements.			
Confusion, troubles de la concentration, de l'attention, de la mémoire et/ou de la parole.		✓	
Acidose métabolique (taux d'acidité élevé dans le sang) : Fatigue inexplicable, perte d'appétit, fréquence cardiaque irrégulière, altération de la conscience, respiration rapide ou confusion.		✓	
Pensées ou actes suicidaires (consistant à se faire du mal ou à s'enlever la vie).		✓	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables
<p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en composant sans frais le 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p>

Conservation

- N'utilisez pas ce produit après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Conservez-le entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.
- Comme tout médicament, gardez ce produit dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-TOPIRAMATE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant

(www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
Canada

Dernière révision : Le 22 novembre 2023