

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrACH-TOPIRAMATE

Comprimés de topiramate

Comprimés, 25 mg, 100 mg et 200 mg, pour voie orale

USP

Antiépileptique/Prophylaxie de la migraine

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles, Suite 704
Kirkland, Québec, H9H 5B9
Canada

Date d'approbation initiale :
le 1^{er} novembre 2012

Date de révision :
le 11 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283954

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Ophtalmologique	12/2022
7MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, Risque tératogène	03/2024
7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Renseignements à donner aux patients, Foetotoxicité	03/2024
7.1.1 Femmes enceintes	03/2024

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE 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.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	23
8 EFFETS INDÉSIRABLES	28
8.1 Aperçu des effets indésirables	28
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	30
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	44
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	45
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	50
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	50
9.4 Interactions médicament-médicament	51
9.5 Interactions médicament-aliment	59
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale.....	59
9.7 Interactions médicament-laboratoire.....	59
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	59
10.1 Mode d'action	59
10.2 Pharmacodynamique.....	59
10.3 Pharmacocinétique	62
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	65
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	65

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	66
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE	66
14 ESSAIS CLINIQUES	67
14.1 Études cliniques par indication	67
14.2 Études de biodisponibilité comparative	72
15 MICROBIOLOGIE	73
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	73
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	77
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	78

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ÉPILEPSIE

ACH-TOPIRAMATE (topiramate) est indiqué :

- en monothérapie pour la prise en charge de patients (adultes et enfants de six ans et plus) dont l'épilepsie a récemment été diagnostiquée.
- 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

ACH-TOPIRAMATE (topiramate) est indiquée pour la prophylaxie de la migraine chez les adultes. Le traitement prophylactique de la migraine peut être envisagé dans les cas suivants : adultes souffrant de quatre crises migraineuses par mois ou davantage qui ne répondent pas au traitement interruptif aigu de façon adéquate; crises à répétition entravant les activités quotidiennes du patient de façon significative; tendance aux crises migraineuses croissantes au fil du temps, avec risque de développer des céphalées d'origine médicamenteuses des suites d'un traitement interruptif aigu; ou échec, contre-indications ou effets secondaires gênants des suites d'un traitement interruptif aigu. La poursuite du traitement devrait être réévaluée à tous les six mois. ACH-TOPIRAMATE ne devrait pas être utilisé dans le traitement aigu des crises migraineuses. L'innocuité et l'efficacité du topiramate dans le traitement et la prévention des algies vasculaire de la face, ou des céphalées migraineuses hémiplogiques, basilaires, ophtalmoplogiques ou transformées, n'ont pas été établies.

1.1 Enfants

Enfants (< 2 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du topiramate dans la population pédiatrique de moins de 2 ans n'ont pas été démontrées; par conséquent, ACH-TOPIRAMATE n'est pas indiqué chez les enfants de moins de deux ans (voir 7.1.3 Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (>65 ans) : L'information concernant les patients de plus de 65 ans est limitée (voir 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

ACH-TOPIRAMATE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients non médicinaux de sa préparation ou des composants du contenant. Pour une liste complète, voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

Dans l'indication de prophylaxie de la migraine, ACH-TOPIRAMATE est contre-indiqué en cas

de grossesse ou chez les femmes en mesure de procréer qui n'emploient pas une méthode efficace de contraception (voir 4.1 Considérations posologiques et 7.1.1 Femmes enceintes).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Patients atteints d'insuffisance rénale
- Patients sous hémodialyse
- Patients atteints de 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 d'ACH-TOPIRAMATE pour éviter la survenue de crises convulsives l'emporte sur le risque de malformation du fœtus. Cependant, le fait de prendre ACH-TOPIRAMATE pour prévenir les crises migraineuses ne l'emporte pas sur ce risque. Par conséquent, ACH-TOPIRAMATE est contre-indiqué en cas de grossesse et chez les femmes en mesure de procréer qui n'utilisent pas une méthode hautement efficace de contraception (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

On peut prendre les comprimés de ACH-TOPIRAMATE (topiramate) sans égard aux repas.

ÉPILEPSIE

Monothérapie

Adultes et enfants (âgés de 6 six ans et plus)

La dose cible de départ recommandée pour le topiramate en monothérapie chez les adultes et les enfants âgés de six ans et plus est de 100 mg/jour et la dose maximale recommandée est de 400 mg/jour, fractionnées en deux prises, au besoin et selon la tolérance.

Tableau 1 : Le schéma de titration pour atteindre une dose de 100 mg/jour de topiramate en monothérapie est :

	Semaine 1	Semaines 2–3	Semaines 3–4
Dose du matin	Aucune	25 mg	50 mg
Dose du soir	25 mg	25 mg	50 mg

Si des doses supérieures à 100 mg/jour s'avèrent nécessaires, la dose peut être augmentée à intervalles d'une semaine à raison de 50 mg/jour jusqu'à un maximum de 400 mg/jour. La dose et le schéma de titration de la dose devraient être guidés par la réponse clinique du patient. Chez certains patients, il peut s'avérer bénéfique de suivre un schéma de titration moins agressif. Les doses quotidiennes supérieures à 400 mg n'ont pas été étudiées de façon adéquate. Seulement 14 patients pédiatriques ont reçu 500 mg/jour de topiramate dans le cadre d'essais cliniques contrôlés (voir 8.2.1 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Enfants, Tableau 9).

Thérapie d'appoint

Adultes (âgés de 17 ans et plus)

Il est recommandé lors de l'utilisation d'ACH-TOPIRAMATE en tant que thérapie d'appoint de

commencer par une dose de 50 mg/jour, suivi d'une titration de la dose selon le besoin et la tolérance du patient jusqu'à l'atteinte d'une dose efficace. La dose peut être augmentée de 50 mg/jour à intervalles d'une semaine et fractionnée en deux prises. Chez certains patients, il peut s'avérer bénéfique d'administrer des doses initiales plus faibles, ex. 25 mg et/ou d'adopter un schéma de titration moins agressif. Certains patients pourraient obtenir un bon niveau d'efficacité avec une seule dose par jour.

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

Enfants (âgés de 2-16 ans)

On recommande d'initier ACH-TOPIRAMATE en tant que traitement d'appoint à raison de 25 mg (ou moins, selon la base de 1 à 3 mg/kg/jour) tous les soirs pour la première semaine, suivi d'un schéma de titration en vue d'atteindre une dose efficace selon le besoin et la tolérance du patient. La posologie devrait ensuite être augmentée à intervalles d'une ou deux semaines par paliers de 1 à 3 mg/kg/jour (fractionnée en deux prises). Chez certains patients, il peut s'avérer bénéfique d'administrer des doses initiales plus faibles et/ou d'adopter un schéma de titration moins agressif.

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

Arrêt du traitement

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

Lors d'essais cliniques chez des enfants, le traitement par le topiramate était graduellement réduit sur une période de deux à huit semaines jusqu'à l'arrêt complet.

Dans les cas où l'arrêt rapide d'ACH-TOPIRAMATE s'avère nécessaire pour des raisons médicales, une surveillance appropriée est recommandée.

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

Adultes

La dose quotidienne totale habituelle d'ACH-TOPIRAMATE en tant que traitement pour la prophylaxie de la migraine est de 100 mg/jour, fractionnée en deux prises. La dose et le schéma de titration de la dose devraient être guidés par la réponse clinique du patient. Au besoin, on peut effectuer la titration de la dose à intervalles plus espacés. L'administration de doses supérieures à 100 mg/jour n'apporte aucun avantage supplémentaire et l'incidence de certains événements indésirables augmente avec la dose (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Tableau 8).

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

Tableau 2 : Le schéma de titration recommandé pour atteindre une dose de 100 mg/jour de topiramate pour la prophylaxie de la migraine est :

	Dose du matin	Dose du soir
Semaine 1	Aucune	25 mg
Semaine 2	25 mg	25 mg
Semaine 3	25 mg	50 mg
Semaine 4	50 mg	50 mg

Arrêt du traitement

Chez les patients sans antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie, l'arrêt du traitement avec ACH-TOPIRAMATE devrait être progressif afin de minimiser le risque de crises convulsives ou d'augmentation de la fréquence des crises. Lors d'essais cliniques, les posologies quotidiennes ont été réduites de 25-50 mg par intervalle d'une semaine chez les adultes recevant des doses de topiramate pouvant atteindre 100 mg/jour pour la prophylaxie de la migraine.

Dans les cas où l'arrêt rapide d'ACH-TOPIRAMATE s'avère nécessaire pour des raisons médicales, une surveillance appropriée est recommandée.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du topiramate pour la gestion ou la prévention des migraines n'ont pas été établies en pédiatrie. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les insuffisants rénaux (clairance créatinine inférieure à 70 mL/min/1,73 m²), on recommande la moitié de la posologie habituelle pour adultes. Le délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre après chaque dose sera plus long chez ces patients (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale).

Patients sous hémodialyse

Le topiramate est éliminé par hémodialyse à un taux 4 à 6 fois plus élevé que chez un individu normal. Par le fait même, une période prolongée de dialyse peut faire tomber les concentrations de topiramate en-deçà du seuil requis pour maintenir un effet anticonvulsivant. Pour éviter les chutes rapides de concentrations plasmatiques de topiramate pendant l'hémodialyse, une dose supplémentaire d'ACH-TOPIRAMATE peut s'avérer nécessaire. La dose supplémentaire devrait tenir compte de 1) la durée de la séance de dialyse, 2) le taux de clairance du système de dialyse utilisé, et 3) la clairance réelle du topiramate chez le patient dialysé (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

Patients atteints de maladie hépatique

Chez les insuffisants hépatiques, les concentrations plasmatiques de topiramate augmentent d'environ 30 %. On ne considère pas que cette augmentation modérée justifie un ajustement du schéma posologique d'ACH-TOPIRAMATE. Le traitement par le topiramate peut être initié à la

même dose et selon le même schéma posologique que chez les patients dont la fonction hépatique est normale. La titration de la dose chez ces patients devrait être guidée par leur réponse clinique, c.-à-d. contrôler les crises convulsives et éviter les effets secondaires. Le délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre après chaque dose sera plus long chez ces patients (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique).

Personnes âgées

Voir 7.1.4 Personnes âgées.

4.4 Administration

ACH-TOPIRAMATE est disponible sous forme de comprimés, pour administration orale. Les comprimés ne doivent pas être rompus.

4.5 Dose oubliée

La dose oubliée doit être prise aussitôt que possible. Si l'heure de la prochaine dose approche, on ne doit pas prendre la dose oubliée. On doit plutôt prendre la dose suivante comme prévu. Les doses ne devraient pas être doublées.

5 SURDOSAGE

Des surdoses de topiramate ont été signalées. Les signes et symptômes incluent : convulsions, somnolence, troubles d'élocution, vision brouillée, diplopie, état mental altéré, léthargie, troubles de la coordination, stupeur, hypotension, douleur abdominale, agitation, étourdissements et dépression. Les conséquences cliniques n'étaient pas graves dans la plupart des cas, mais des décès ont été rapportés lors de surdoses polymédicamenteuses incluant le topiramate.

Un surdosage de topiramate peut entraîner une acidose métabolique grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/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 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 ACH-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 être un moyen efficace pour éliminer le topiramate de l'organisme. Le patient doit être bien hydraté.

En cas de surdose soupçonnée, veuillez contacter votre centre antipoison régional.
--

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / Concentrations / Composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimé 25 mg, 100 mg, 200 mg	Croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, et dioxyde de titane. Les comprimés à 100 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune. Les comprimés à 200 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge.

Présentation des formes posologiques

ACH-TOPIRAMATE (topiramate) est présenté sous forme de comprimés ronds, marqués en relief et enrobés, dans les concentrations et couleurs suivantes :

- Les comprimés blancs à 25 mg (portant l'inscription « TP » sur un côté et « 25 » sur l'autre) sont offerts en flacons de 100 comprimés.
- Les comprimés jaune foncé à 100 mg (portant l'inscription « TP » sur un côté et « 100 » sur l'autre) sont offerts en flacons de 100 comprimés.
- Les comprimés rouges à 200 mg (portant l'inscription « TP » sur un côté et « 200 » sur l'autre) sont offerts en flacons de 100 comprimés.

Composition

Les comprimés ACH-TOPIRAMATE (topiramate) de 25 mg contiennent les ingrédients inactifs suivants : amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol et stéarate de magnésium.

Les comprimés ACH-TOPIRAMATE (topiramate) de 100 mg contiennent les ingrédients inactifs suivants : amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, oxyde de fer jaune et stéarate de magnésium.

Les comprimés ACH-TOPIRAMATE (topiramate) de 200 mg contiennent les ingrédients inactifs suivants : amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'arrêt d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques (MAE), y compris ACH-TOPIRAMATE (topiramate), devrait être progressif afin de minimiser le risque de crises convulsives ou d'augmentation de la fréquence des crises. Lors d'essais cliniques chez des adultes atteints d'épilepsie, les posologies ont été réduites de 50-100 mg/jour à intervalles d'une semaine. Lors d'essais cliniques chez des enfants, le traitement par le topiramate était graduellement réduit sur une période de deux à huit semaines jusqu'à l'arrêt complet (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, ÉPILEPSIE, Arrêt du traitement).

Chez les patients sans antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie, l'arrêt du traitement par ACH-TOPIRAMATE (topiramate) devrait être progressif afin de minimiser le risque de crises convulsives ou d'augmentation de la fréquence des crises. Lors d'essais cliniques chez des adultes recevant du topiramate pour la prophylaxie de la migraine, les posologies ont été réduites de 25-50 mg/jour à intervalles d'une semaine (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE, Arrêt du traitement).

Dans les cas où le retrait rapide d'ACH-TOPIRAMATE est exigé pour des raisons médicales, une surveillance appropriée du patient est recommandée (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, ÉPILEPSIE, Arrêt du traitement et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE, Arrêt du traitement).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE pour des informations sur les données obtenues chez les animaux .

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ACH-TOPIRAMATE agit sur le système nerveux central et peut entraîner une somnolence, des étourdissements ou d'autres symptômes connexes. Il peut également causer des troubles visuels et/ou une vision trouble. Ces événements indésirables peuvent potentiellement être dangereux chez les patients qui conduisent un véhicule ou qui utilisent des machines. Par conséquent, les patients doivent être avisés de ne pas conduire, de ne pas utiliser de machines complexes et de ne pas participer à d'autres activités dangereuses jusqu'à ce qu'ils aient acquis une expérience suffisante avec ACH-TOPIRAMATE pour déterminer si cela nuit ou non à leur performance mentale et/ou motrice (voir RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT).

Endocrinien/métabolisme

Hyperammoniémie et encéphalopathie

Le topiramate pris seul ou en traitement concomitant avec l'acide valproïque ou d'autres médicaments antiépileptiques 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 lors 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 que le traitement par le topiramate ou que l'interaction entre le topiramate et l'acide valproïque administrés en concomitance n'aient pas été étudiés, il est possible qu'ils puissent causer une exacerbation de défauts existants ou mettre en évidence d'autres 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 observés après la mise en marché).

Essais cliniques : Le traitement par le topiramate a entraîné une hyperammoniémie (liée à la dose dans certains cas) dans le cadre de programmes de recherche clinique menée auprès d'adolescents (12 à 16 ans) ayant été traités par le topiramate en monothérapie pour la prophylaxie de la migraine (incidence au-dessus de la limite supérieure de la normale – placebo : 22 %; 50 mg/jour : 26 %; 100 mg/jour : 41 %). En outre, des patients pédiatriques de moins de deux ans qui ont reçu un traitement adjuvant par le topiramate contre l'épilepsie à début focal ont également subi une hyperammoniémie (placebo : 8 %; 5 mg/kg/jour : 10 %; 15 mg/kg/jour : 0 %; 25 mg/kg/jour : 9 %).

ACH-TOPIRAMATE n'est pas indiqué pour la prophylaxie de la migraine chez les patients âgés de moins de 18 ans. ACH-TOPIRAMATE n'est pas indiqué non plus chez les patients de moins de deux ans (voir 1.1 Enfants).

Chez certains patients, le taux d'ammoniaque a augmenté de façon marquée (> 50 % au-dessus de la limite supérieure de la normale). Chez les adolescents, l'incidence d'hyperammoniémie nettement accrue était de 6 % avec le placebo, de 6 % avec la dose quotidienne de 50 mg de topiramate et de 12 % avec la dose quotidienne de 100 mg de topiramate. Dans le cadre d'essais contrôlés par placebo et d'un essai de prolongation ouvert, l'hyperammoniémie associée au traitement par le topiramate est survenue avec ou sans encéphalopathie. On a également observé des cas d'hyperammoniémie liée à la dose dans le cadre de l'essai de prolongation mené auprès de patients pédiatriques de deux ans ou moins.

Hyperammoniémie/encéphalopathie avec l'acide valproïque en concomitance

Depuis la commercialisation : Dans les rapports de pharmacovigilance, l'administration concomitante du topiramate et de l'acide valproïque a été associée à une hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie chez des patients ayant toléré l'un ou l'autre de ces médicaments pris isolément. 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. Cette réaction indésirable n'est pas due 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 expérimental mené auprès de cette population, l'acide valproïque a clairement produit une augmentation liée à la dose de l'incidence d'hyperammoniémie en cours de traitement (plus élevée que la limite supérieure de la normale – placebo : 0 %, 5 mg/kg/jour : 12 %, 15 mg/kg/jour : 7 %, 25 mg/kg/jour : 17 %). Une hyperammoniémie nettement marquée et liée à la dose a également été notée chez ces patients (placebo : 0 %; 5 mg/kg/jour : 0 %, 15 mg/kg/jour : 7 %, 25 mg/kg/jour : 8 %). De même, on a observé une hyperammoniémie liée à la dose dans le cadre d'un essai de prolongation à long terme mené chez ces très jeunes patients pédiatriques.

Surveillance de l'hyperammoniémie/encéphalopathie

Des augmentations asymptomatiques des taux sériques d'ammoniaque peuvent se produire lors d'un traitement par le topiramate et nécessite une surveillance étroite. Chez les patients qui présentent des vomissements inexplicables, une léthargie, une confusion ou d'autres changements de l'état mental, ou une hypothermie, associés à tout traitement avec du topiramate, on doit envisager une encéphalopathie hyperammonémique comme possible cause de ces symptômes et mesurer les taux sériques d'ammoniaque. Une hyperammoniémie peut être présente malgré des résultats normaux aux tests de la fonction hépatique (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/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 associée à l'utilisation concomitante d'acide valproïque

Des cas d'hypothermie, définie comme une chute involontaire de la température centrale du corps au-dessous de 35 °C (95 °F), ont été signalés lors de l'utilisation du topiramate en concomitance avec l'acide valproïque, tant en présence qu'en l'absence d'hyperammoniémie. Cet effet indésirable chez les patients utilisant en concomitance le topiramate et le valproate peut survenir après l'instauration du traitement par le topiramate ou l'augmentation de la dose quotidienne de topiramate (voir **9.4 Interactions médicament-médicament, Acide valproïque**). Il faudrait envisager l'arrêt du traitement par le topiramate ou le valproate chez les patients qui présentent une hypothermie pouvant se manifester par diverses anomalies cliniques, y compris la léthargie, la confusion, le coma et des altérations significatives d'autres systèmes ou organes importants, tels que les systèmes cardiovasculaire et respiratoire. La prise en charge et l'évaluation cliniques devraient comprendre l'analyse du taux sanguin d'ammoniaque (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/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), résultant rarement en hospitalisation, incluant des décès, ont été signalées chez des patients traités par le topiramate. Certains cas ont été signalés après une exposition à des températures ambiantes élevées. L'oligohidrose et l'hyperthermie peuvent entraîner des séquelles potentiellement graves qui peuvent être évitables si les symptômes sont rapidement reconnus et qu'un traitement approprié est initié.

Ces rapports impliquaient surtout des enfants. Les patients traités par le topiramate, tout spécialement s'il s'agit de patients pédiatriques, doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe de diminution de la transpiration et d'augmentation de la température corporelle, surtout par temps chaud. Une hydratation appropriée est recommandée avant et pendant des activités telles que l'exercice physique ou l'exposition à la chaleur.

La prudence est de mise lorsque ACH-TOPIRAMATE est prescrit en concomitance avec d'autres médicaments qui prédisposent les patients aux troubles liés à la chaleur; ces médicaments incluent, sans s'y restreindre, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et des agents à activité anticholinergique (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Acidose métabolique

L'acidose métabolique hyperchlorémique à trou non anionique (c.-à-d. diminution du taux sérique de bicarbonate sous les valeurs normales de référence en absence d'alcalose respiratoire) est associée au traitement par le topiramate. Cette diminution du taux sérique de bicarbonate est causée par l'effet inhibiteur du topiramate sur l'anhydrase carbonique rénale. En 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. Ces diminutions sont généralement légères à modérées (diminution moyenne de 4 mmol/L aux doses de 100 mg/jour ou plus chez les adultes et à environ 6 mg/kg/jour chez les patients pédiatriques). Dans de rares cas, certains patients ont affiché des valeurs réduites à des valeurs inférieures à 10 mmol/L. Les affections ou thérapies qui prédisposent à l'acidose (telles que maladie rénale, troubles respiratoires graves, état de mal épileptique, diarrhée, chirurgie, régime alimentaire cétogène ou certains médicaments) peuvent accroître les effets de réduction du bicarbonate associés au topiramate.

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

Dans des essais contrôlés par placebo pour le traitement adjuvant du syndrome de Lennox-Gastaut ou des crises partielles réfractaires chez les patients pédiatriques (2 à 16 ans), l'incidence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate en cours de traitement s'est élevée à 67 % pour le topiramate (à une dose d'environ 6 mg/kg/jour), et à 10 % dans le cas du placebo. Dans ces essais, l'incidence d'un taux sérique anormal très faible de bicarbonate (valeur absolue < 17 mmol/litre et > 5 mmol/litre par rapport à la valeur avant traitement) a été de 11 % pour le topiramate et de 0 % pour le placebo.

L'incidence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate au cours d'essais contrôlés par placebo chez les adultes pour la prophylaxie de la migraine s'est élevée à 44 % avec une dose de 200 mg/jour, à 39 % avec une dose de 100 mg/jour, à 23 % avec une dose

de 50 mg/jour, et à 7 % avec le placebo. Dans ces essais, l'incidence d'un taux sérique anormal très faible de bicarbonate (valeur absolue < 17 mmol/litre et diminution > 5 mmol/litre par rapport à la valeur avant traitement) a été de 11 % avec une dose de 200 mg/jour, de 9 % avec une dose de 100 mg/jour, de 2 % avec une dose de 50 mg/jour, et < 1 % avec le placebo.

Bien que l'utilisation du topiramate ne soit pas approuvée chez les patients de moins de deux ans pour quelque indication que ce soit (voir 1 INDICATIONS), un essai contrôlé mené auprès de cette population a révélé que le topiramate produisait une acidose métabolique dont l'ampleur est considérablement plus importante que celle observée lors d'essais contrôlés menés auprès d'enfants plus âgés et d'adultes. La différence moyenne entre les traitements (topiramate à 25 mg/kg/jour et placebo) était de -5,9 mEq/litre pour le bicarbonate. L'incidence d'acidose métabolique (définie par un taux sérique de bicarbonate < 20 mEq/litre) était de 0 % avec le placebo, de 30 % avec la dose de 5 mg/kg/jour, de 50 % avec la dose de 15 mg/kg/jour et de 45 % avec la dose de 25 mg/kg/jour. L'incidence de changements anormaux marqués (c.-à-d. diminution < 17 mEq/litre et > 5 mEq/litre par rapport à la valeur initiale > 20 mEq/litre) était de 0 % avec le placebo, de 4 % avec la dose de 5 mg/kg/jour, de 5 % avec la dose de 15 mg/kg/jour et de 5 % avec la dose de 25 mg/kg/jour.

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

Dans le cadre de l'essai clinique contrôlé portant sur la monothérapie contre l'épilepsie, l'incidence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate survenant en cours de traitement a été de 9 % avec la dose de 50 mg/jour et de 25 % avec la dose de 400 mg/jour chez les patients pédiatriques de 6 à 15 ans. Dans cet essai, l'incidence d'un taux sérique de bicarbonate anormalement très faible (valeur absolue < 17 mEq/litre et diminution > 5 mEq/litre par rapport à la valeur avant traitement) a été de 1 % avec la dose de 50 mg/jour et de 6 % avec la dose de 400 mg/jour.

Dans le cadre de l'essai clinique contrôlé portant sur la monothérapie contre l'épilepsie, l'incidence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate survenant en cours de traitement a été de 14 % avec la dose de 50 mg/jour et de 25 % avec la dose de 400 mg/jour chez les patients âgés de 16 ans et plus. Dans cet essai, l'incidence d'un taux sérique de bicarbonate anormalement très faible (valeur absolue < 17 mEq/litre et diminution > 5 mEq/litre par rapport à la valeur avant traitement) a été de 1 % avec la dose de 50 mg/jour et de 6 % avec la dose de 400 mg/jour chez les adultes.

Parmi les manifestations possibles de l'acidose métabolique aiguë ou chronique, on peut compter l'hyperventilation, des symptômes non spécifiques tels que la fatigue et l'anorexie, ou encore des séquelles plus graves comprenant l'arythmie cardiaque ou la stupeur. Une acidose métabolique chronique non traitée pourrait augmenter le risque de néphrolithiase ou de néphrocalcinose (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Calculs rénaux), en plus d'entraîner une ostéomalacie (qu'on appelle rachitisme chez les patients pédiatriques) ou une ostéoporose comportant un risque accru de fractures.

Une acidose métabolique chronique chez les patients pédiatriques peut également ralentir la croissance, ce qui peut aboutir à une taille définitive réduite. L'effet du topiramate sur la croissance et les séquelles osseuses n'a pas été étudié de façon systématique dans le cadre d'essais contrôlés par placebo à long terme. Une étude ouverte d'un an a été menée chez 63 enfants âgés de 6 à 15 ans récemment ou nouvellement atteints d'épilepsie. L'objectif de cette

étude était d'évaluer les effets du topiramate par rapport au lévétiracétam sur la croissance, le développement et la minéralisation osseuse. L'efficacité n'a pas été évaluée dans cette étude. Les 24 patients qui recevaient le topiramate ont participé à l'étude jusqu'à sa fin. Ces patients ont présenté des réductions statistiquement significatives de la variation annuelle moyenne du poids corporel et de la densité minérale osseuse par rapport au début de l'étude et comparativement au groupe lévétiracétam. Une tendance similaire a également été observée pour la taille et la vitesse de croissance, mais elle n'était pas statistiquement significative. Une croissance continue a été observée dans les deux groupes de traitement, mais elle était plus lente dans le groupe topiramate. L'exposition au topiramate a également modifié les marqueurs biochimiques de minéralisation osseuse, comme l'hormone parathyroïdienne et la 25-hydroxy-vitamine D. Il n'y a eu aucun traumatisme, aucune fracture et aucune chute dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. D'autres facteurs de confusion, mis à part l'acidose métabolique, n'ont pas pu être exclus.

Un traitement ouvert à long terme administré à des nourrissons/tout-petits atteints d'épilepsie partielle réfractaire sur des durées pouvant atteindre un an a montré des réductions des valeurs initiales des SCORES Z au chapitre de la taille et du poids, ainsi que de la circonférence de la tête, par comparaison avec les données normatives correspondantes d'après l'âge et le sexe, quoique ces patients atteints d'épilepsie soient susceptibles de présenter un taux de croissance différent de celui des nourrissons normaux. Les réductions des SCORES Z quant à la taille et au poids étaient en corrélation avec le degré d'acidose observée. Un traitement par le topiramate qui cause une acidose métabolique durant la grossesse peut produire des effets indésirables sur le fœtus et peut également entraîner une acidose métabolique chez le nouveau-né en raison du transfert possible de topiramate au fœtus.

On recommande de mesurer le taux sérique de bicarbonate en début de traitement et à intervalles réguliers tout au long du traitement par le topiramate. Si une acidose métabolique se développe ou persiste, on devrait envisager de réduire la dose ou d'interrompre le traitement par le topiramate (en diminuant graduellement la dose). Si on décide de poursuivre le traitement par le topiramate malgré une acidose persistante, on devrait envisager un traitement alcalin.

Baisse du taux de potassium sérique en coadministration avec l'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 lors de traitements concomitants comparativement aux monothérapies de l'un ou l'autre de ces médicaments. À la fin de chaque période de traitement, 27 % (3/11) des sujets traités par le topiramate seul et 25 % (3/12) des sujets traités par l'HCTZ seul avaient un taux de potassium sérique de < 3,6 mEq/L, comparativement à 61 % (14/23) des sujets recevant les deux médicaments en concomitance. Un des sujets ayant développé une hypokaliémie des suites du traitement concomitant, a également obtenu des résultats anormaux à l'ÉCG (variation non spécifique des ondes ST-T), qui pourraient être attribuables à la baisse des taux de potassium plasmatiques. On doit faire preuve de prudence lors de la coadministration d'ACH-TOPIRAMATE et de l'hydrochlorothiazide (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses, Hydrochlorothiazide (HCTZ)).

Supplémentation nutritionnelle

Un supplément alimentaire ou une consommation alimentaire accrue pourraient être envisagés si le patient perd du poids pendant le traitement avec ce médicament.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Diminution de la fonction hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, ACH-TOPIRAMATE doit être administré avec prudence puisque la clairance du topiramate de ces patients est réduite par rapport à celle des sujets dont la fonction hépatique est normale.

Surveillance et essais de laboratoire

Lors d'essais cliniques, on a observé une diminution moyenne de 4 mmol/L du taux sérique de bicarbonate et une augmentation moyenne de 4 mmol/L du taux sérique de chlorure chez les sujets traités par le topiramate (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/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, Endocrinien/métabolisme, Hyperammoniémie et encéphalopathie).

Hypokaliémie observée lors d'un traitement en association avec l'hydrochlorothiazide : Lors d'une étude d'interactions médicamenteuses avec le diurétique hydrochlorothiazide (HCTZ), le pourcentage de patients présentant un taux de potassium sérique de < 3,6 mEq/L était plus élevé à la fin du traitement concomitant qu'à la fin du traitement par l'un ou l'autre de ces médicaments en monothérapie : 27 % (3/11) des sujets sous traitement par le topiramate seul et 25 % (3/12) des sujets traités par l'HCTZ seul versus 61 % (14/22) des sujets recevant un traitement concomitant (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Baisse du taux de potassium sérique lors de la coadministration d'hydrochlorothiazide (HCTZ) et 9.4 Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses, Hydrochlorothiazide (HCTZ).

Neurologique

Effets sur le système nerveux central (SNC)

Les événements indésirables le plus souvent associés à l'utilisation du topiramate étaient liés au SNC et ont été observés tant chez la population atteinte d'épilepsie que chez celle souffrant de migraine. Chez les adultes, les plus significatifs parmi eux peuvent être regroupés en trois catégories principales :

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

Lors des essais contrôlés portant sur le traitement d'appoint de l'épilepsie, ces événements étaient généralement légers à modérés et se manifestaient surtout en début de thérapie. Malgré le fait que l'incidence du ralentissement psychomoteur ne semble pas être liée à la dose, la fréquence des problèmes de langage, de même que la difficulté à se concentrer ou à demeurer attentif, augmentait au fur et à mesure que la posologie augmentait dans les six études à double insu, suggérant ainsi que ces manifestations seraient liées à la dose (voir 8.1 Aperçu des effets indésirables, ÉPILEPSIE, Traitement d'appoint).

Les événements liés au système nerveux central et les événements psychiatriques ont également été rapportés plus fréquemment chez les patients recevant du topiramate lors d'essais sur la prophylaxie de la migraine. Ceux-ci comprenaient : anorexie, étourdissements,

difficultés de mémoire, somnolence, troubles du langage, et problèmes à se concentrer et à demeurer attentif. La plupart de ces événements ont été d'intensité légère à modérée, et certains ont entraîné l'abandon du traitement (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE).

D'autres effets non spécifiques sur le SNC parfois observés avec le topiramate administré en tant que traitement d'appoint pour l'épilepsie incluent les étourdissements ou les pertes d'équilibre, la confusion et les troubles de la mémoire. Bien que la durée des études portant sur la monothérapie de l'épilepsie ait été considérablement plus longue que la durée des études portant sur le traitement d'appoint de l'épilepsie, ces événements indésirables ont été rapportés à une incidence plus faible lors des essais en monothérapie.

Paresthésie

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

Fonction visuelle

Syndrome associant myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

Un syndrome consistant en myopie aiguë associée au glaucome secondaire à angle fermé a été rapporté chez des patients recevant du topiramate. La grande majorité des cas ont été considérés comme étant graves et sont survenus chez des patients sans 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 comprennent, sans s'y limiter, les symptômes suivants : dipopie, myopie, mydriase (pupilles dilatées), vision trouble, œdème de la cornée, diminution de la profondeur de la chambre antérieure, hyperémie oculaire (rougeur), décollements choroïdiens, décollements de l'épithélium pigmentaire rétinien, stries maculaires (lignes à la surface de la rétine), augmentation de la pression intraoculaire, scotome (tache aveugle ou perte partielle de la vue) et perte de vue bilatérale soudaine. Ce syndrome peut être associé à un épanchement supraciliaire pouvant déplacer le cristallin et l'iris vers l'avant, ce qui peut entraîner un glaucome à angle fermé. Les symptômes surviennent généralement entre quelques jours et un mois après le début du traitement par le topiramate. Contrairement au glaucome primaire à angle fermé, qui est rare chez les patients âgés de moins de 40 ans, le glaucome secondaire à angle fermé associé au traitement par le topiramate a été rapporté chez les patients pédiatriques de même que chez les adultes. Le traitement principal pour renverser les symptômes consiste à interrompre le traitement avec ACH-TOPIRAMATE dès que possible, selon le jugement du médecin traitant. D'autres mesures, en plus de l'arrêt du traitement avec ACH-TOPIRAMATE, peuvent s'avérer utiles (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

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

Toute pression intraoculaire élevée de toute étiologie peut, en absence de traitement, entraîner de graves séquelles, y compris la perte permanente de la vue.

La maculopathie, comprenant les anomalies du champ visuel, a été très rarement signalée dans les rapports en postcommercialisation (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

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.

Psychiatrique

Idées et comportements suicidaires

Des idées et des comportements suicidaires ont été signalés chez des patients traités par des agents épileptiques, 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.

Un total de 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 agents antiépileptiques (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 par rapport 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 des MAE supplémentaires dans les deux bras fausse la comparaison médicament-placebo.

Rénal

Calculs rénaux

Un total de 32 sur 1 715 patients (1,9 %) exposés au topiramate pendant son développement comme traitement d'appoint pour l'épilepsie ont signalé la survenue de calculs rénaux, ce qui représente une incidence environ 10 fois plus élevée que ce à quoi on peut s'attendre chez une population semblable non traitée (rapport H/F : 27 sur 1 092 hommes; 5 sur 623 femmes). Lors

d'études à double insu portant sur le traitement de l'épilepsie en monothérapie, un total de 8/886 adultes (0,9%) a signalé l'apparition de calculs rénaux. Dans la population en général, les facteurs de risque pour la formation de calculs rénaux incluent le sexe (masculin), l'âge (entre 20 et 50 ans), la formation antérieure de calculs, les antécédents familiaux de néphrolithiase et l'hypercalciurie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidose métabolique). Selon l'analyse par régression logistique des données des études cliniques, aucune corrélation n'a été établie entre la posologie moyenne de topiramate, la durée du traitement par le topiramate, ou l'âge et la formation de calculs rénaux; parmi les facteurs de risque évalués, seul le sexe (masculin) a présenté un lien avec la formation de calculs rénaux. Chez les patients pédiatriques étudiés, aucun calcul rénal n'a été observé.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, par ex. l'acétazolamide, favorisent la formation de calculs rénaux en réduisant l'excrétion du citrate urinaire et en augmentant le pH urinaire. L'utilisation concomitante d'ACH-TOPIRAMATE, un faible inhibiteur de l'anhydrase carbonique, avec d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pourrait créer un milieu physiologique qui augmente le risque de formation de calculs rénaux et doit donc être évitée (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Les patients, surtout ceux avec une prédisposition 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. Une consommation accrue de fluides augmente le débit urinaire, réduisant ainsi la concentration de substances impliquées dans la formation de calculs. Par conséquent, on recommande une hydratation adéquate afin de réduire ce risque. Aucun des facteurs de risque de la néphrolithiase ne peut prévoir, de façon fiable, la formation de calculs pendant le traitement par ACH-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. Les patients atteints d'insuffisance rénale ($CL_{CR} < 70 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou de maladie rénale au stade terminal et recevant des traitements d'hémodialyse peuvent prendre de 10 à 15 jours pour atteindre des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre par rapport à quatre à huit jours chez les patients dont la fonction rénale est normale. Comme pour tous les patients, le schéma de titration posologique doit être guidé par la réponse clinique du patient (c.-à-d., contrôler les crises et limiter les effets secondaires) en tenant compte du fait que le délai pour atteindre l'état d'équilibre pour chaque dose est plus long chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir 4.1 Considérations posologiques).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Risque tératogène**

Lorsque des femelles gravides de plusieurs espèces d'animaux ont reçu le topiramate à des doses cliniquement pertinentes, des malformations structurelles, y compris des anomalies craniofaciales et un poids fœtal 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.

ACH-TOPIRAMATE peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les données provenant des registres de grossesses indiquent que les nouveau-nés exposés au topiramate *in utero* présentent un risque accru de malformation congénitales (p. ex. bec de lièvre ou fente palatine [fissures labiopalatines], hypospadias et anomalies touchant

différents appareils et systèmes de l'organisme, y compris 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 utilisé en monothérapie ou dans le cadre d'une polythérapie (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

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.

Les données des registres sur le topiramate en monothérapie ont indiqué une prévalence plus élevée de faible poids à la naissance (< 2 500 g), comparativement à un groupe de référence ne prenant aucun MAE. Un registre des 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.

Les bienfaits et les risques d'ACH-TOPIRAMATE sont à prendre en considération lorsqu'on administre ce médicament à des femmes en mesure de procréer (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Information destinée aux patients, Fœtotoxicité et 7.1.1 Femmes enceintes, ÉPILEPSIE). ACH-TOPIRAMATE ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. Si ce médicament est utilisé durant la grossesse ou si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée du danger possible pour le fœtus (voir 7.1.1 Femmes enceintes, ÉPILEPSIE).

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson [SSJ] et nécrolyse épidermique toxique [NET]) ont été signalées chez des patients sous ACH-TOPIRAMATE (voir 8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché). La majorité des cas sont survenus chez des patients prenant simultanément d'autres médicaments connus pour être associés au SSJ et à la NET. Plusieurs cas ont également été signalés chez les patients recevant une monothérapie. La période de latence la plus fréquemment signalée (cette période étant évaluable dans la moitié des cas) était de 3 semaines à 4 mois après l'instauration du traitement par ACH-TOPIRAMATE. Il est recommandé que les patients soient informés des signes de réactions cutanées graves. Si l'on soupçonne un SSJ ou une NET, l'utilisation d'ACH-TOPIRAMATE doit être arrêtée.

Renseignements destinés aux patients

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients recevant ACH-TOPIRAMATE :

1. Troubles oculaires

On doit aviser les patients traités par ACH-TOPIRAMATE d'obtenir immédiatement des soins médicaux en cas de vision trouble ou d'autres problèmes visuels ou s'ils ressentent de la douleur périorbitaire.

2. Oligohidrose et hyperthermie

Les patients traités par ACH-TOPIRAMATE, et les patients pédiatriques en particulier, doivent être surveillés de près pour déceler tout signe de diminution de la transpiration et d'augmentation de la température corporelle, surtout par temps chaud. Les patients doivent être avisés de communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé si de tels symptômes se manifestent.

3. Acidose métabolique

Il faudrait mettre en garde les patients au sujet du risque potentiellement important d'acidose métabolique pouvant être asymptomatique et pouvant, en l'absence de traitement, être associée à des effets indésirables sur les reins (p. ex. calculs rénaux, néphrocalcinose), sur les os (p. ex. ostéoporose, ostéomalacie ou rachitisme chez les enfants) et sur la croissance (p. ex. retard de croissance) chez les patients pédiatriques ou le fœtus.

On devrait informer les patients du fait que, dans bien des cas, l'acidose métabolique est asymptomatique, mais que certains patients peuvent présenter des symptômes comme une accélération de la fréquence respiratoire, un manque d'énergie persistant, une perte d'appétit, des troubles cardiaques, une confusion mentale ou une conscience diminuée. Les patients doivent être avisés de communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé si de tels symptômes se manifestent.

4. Idées et comportements suicidaires

On devrait aviser les patients, leurs aidants et leurs familles que les MAE, y compris ACH-TOPIRAMATE, pourraient accroître le risque d'idées et de comportements suicidaires; il faudrait également les informer de la nécessité d'être vigilants en cas d'apparition ou d'aggravation de signes et symptômes de dépression, de tout changement inhabituel de l'humeur ou du comportement ou d'apparition d'idées suicidaires ou encore de pensées ou de comportements autodestructeurs. Les comportements préoccupants devraient être signalés immédiatement aux professionnels de la santé.

5. Perturbation des fonctions cognitives et motrices

On mettra les patients en garde contre le risque de somnolence, d'étourdissements, de confusion mentale, de difficulté à se concentrer ou de troubles de la vision. On leur conseillera de ne pas conduire un véhicule ni d'utiliser des machines tant qu'ils n'auront pas acquis suffisamment d'expérience avec ACH-TOPIRAMATE pour évaluer si le médicament nuit à leur capacité mentale ou motrice, ou à leur vision.

Même en prenant ACH-TOPIRAMATE ou d'autres anticonvulsivants, certains patients atteints d'épilepsie continueront à subir des crises convulsives imprévisibles. Par conséquent, il faudrait aviser tous les patients prenant ACH-TOPIRAMATE pour traiter l'épilepsie de faire preuve d'une prudence appropriée lorsqu'ils entreprennent toute activité

durant laquelle la perte de conscience pourrait entraîner un danger grave pour eux-mêmes ou ceux qui les entourent (y compris nager, conduire une automobile, grimper en hauteur, etc.). Certains patients atteints d'épilepsie réfractaire devront éviter complètement de telles activités. Les médecins devraient discuter du degré de précaution nécessaire avec leurs patients atteints d'épilepsie avant que ceux-ci n'entreprennent de telles activités.

6. Hyperammoniémie et encéphalopathie

Il faudrait aviser les patients de la survenue possible d'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'hyperammoniémie et l'encéphalopathie peuvent survenir avec un traitement par ACH-TOPIRAMATE seul ou en association avec de l'acide valproïque.

Il faudrait aviser les patients de communiquer avec leur médecin en cas d'apparition inexpliquée de léthargie, de vomissements, de changements de l'état mental, ou d'hypothermie (température corporelle < 35 °C [95 °F]).

7. Calculs rénaux

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

8. Réactions cutanées graves

Les patients doivent être informés des signes et symptômes précoces de réactions cutanées graves pouvant survenir, y compris, mais sans s'y limiter, éruptions cutanées, maux de gorge, fièvre et ulcères buccaux. Ces signes et symptômes pouvant indiquer une réaction grave, il faut expliquer aux patients qu'ils doivent signaler immédiatement tout événement à un médecin. De plus, il faut informer les patients que ces signes et symptômes doivent être signalés même s'ils sont légers ou qu'ils surviennent après une utilisation prolongée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions cutanées graves).

9. Fœtotoxicité

Il faut informer les femmes enceintes et en mesure de procréer que l'utilisation d'ACH-TOPIRAMATE durant la grossesse peut causer des dangers pour le fœtus, y compris un risque accru de troubles du neurodéveloppement (p. ex. troubles du spectre de l'autisme et déficience intellectuelle), ainsi qu'un risque accru de malformations congénitales (p. ex. bec de lièvre ou fente palatine [fissures labiopalatines], hypospadias et anomalies touchant différents appareils et systèmes de l'organisme, y compris les membres et le cœur). Les fissures labiopalatines se produisent tôt durant la grossesse, avant même que nombre de femmes ne sachent qu'elles sont enceintes. Il pourrait également y avoir un risque d'acidose métabolique chronique pour le fœtus, attribuable à l'utilisation d'ACH-TOPIRAMATE durant la grossesse. S'il y a lieu, les prescripteurs doivent informer les femmes enceintes ou en mesure de procréer au sujet d'autres options thérapeutiques (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

Les prescripteurs doivent conseiller aux femmes en mesure de procréer qui n'envisagent pas de grossesse d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant qu'elles prennent ACH-TOPIRAMATE, en gardant à l'esprit qu'il existe un risque de réduction de l'efficacité contraceptive d'un contraceptif contenant un œstrogène ou d'un

contraceptif contenant seulement un progestatif, pris conjointement avec le topiramate (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses, 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 MAE 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 : La prise d'ACH-TOPIRAMATE pour prévenir les crises migraineuses ne l'emporte pas sur le risque de malformations du fœtus. Par conséquent, ACH-TOPIRAMATE est contre-indiqué en cas de grossesse et chez les femmes en mesure de procréer qui n'utilisent pas une méthode hautement efficace de contraception (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 7.1.1 Femmes enceintes et 4.1 Considérations posologiques)

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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 MAE doit être revue lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes enceintes traitées pour épilepsie, l'arrêt brutal d'un traitement par 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 préférée 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, en fonction des antiépileptiques associés.

Risque lié au topiramate

ACH-TOPIRAMATE peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte; le topiramate accroît le risque de malformations congénitales et de troubles du neurodéveloppement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, Risque tératogène). ACH-TOPIRAMATE ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus. Si ce médicament est utilisé durant la grossesse ou si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée du danger possible pour le fœtus. Si une femme envisage une grossesse, une consultation de préconception est recommandée afin de réévaluer le traitement et de considérer d'autres options thérapeutiques. En cas d'administration au cours du premier trimestre de grossesse, une surveillance prénatale étroite doit être effectuée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Renseignements à donner aux patients, Foetotoxicité).

ACH-TOPIRAMATE peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les

données provenant des registres de grossesses indiquent que les nouveau-nés exposés au topiramate *in utero* présentent un risque accru de bec de lièvre ou de fente palatine (fissures labiopalatines). Lorsque des femelles de plusieurs espèces d'animaux ont reçu du topiramate à des doses cliniquement pertinentes, des malformations structurelles, y compris des anomalies craniofaciales et un poids réduit des fœtus, sont survenues chez leur progéniture. ACH-TOPIRAMATE ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. Si ce médicament est utilisé durant la grossesse ou si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée du danger possible pour le fœtus (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Renseignements à donner aux patients, Fœtototoxicité).

Le traitement par ACH-TOPIRAMATE peut entraîner une acidose métabolique. L'effet d'une acidose métabolique induite par le topiramate n'a pas fait l'objet d'études dans les cas de grossesse; toutefois, l'acidose métabolique durant une grossesse (attribuable à d'autres causes) peut provoquer une réduction de la croissance du fœtus, diminuer son oxygénation et entraîner sa mort, et peut nuire à sa capacité à tolérer le travail lors de l'accouchement. Les patientes enceintes devraient faire l'objet d'une surveillance pour déceler la présence d'acidose métabolique et recevoir un traitement comme si elles n'étaient pas enceintes. Les nouveau-nés de mères traitées par ACH-TOPIRAMATE devraient faire l'objet d'une surveillance pour déceler la présence d'acidose métabolique en raison du transfert de topiramate au fœtus ainsi que la survenue possible d'une acidose métabolique passagère après la naissance (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidose métabolique).

Femmes en mesure de procréer

Les données provenant des registres de grossesses indiquent que les nouveau-nés exposés à ACH-TOPIRAMATE *in utero* présentent un risque accru de bec de lièvre ou de fente palatine (fissures labiopalatines) (voir ci-dessous Données des registres de grossesses.) 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 d'ACH-TOPIRAMATE durant la grossesse. Les bienfaits et les risques de ACH-TOPIRAMATE sont à prendre en considération lorsqu'on administre ce médicament à des femmes en mesure de procréer. En raison du risque de fissures labiopalatines pour le fœtus, lesquelles se produisent au cours du premier trimestre de la grossesse, avant que nombre de femmes ne sachent qu'elles sont enceintes, toute femme en mesure de procréer doit être informée des dangers potentiels pour le fœtus, attribuables à l'exposition à ACH-TOPIRAMATE. Si elles décident d'utiliser ACH-TOPIRAMATE, les femmes qui ne prévoient pas devenir enceintes devraient utiliser une méthode de contraception hautement efficace (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses, Contraceptifs oraux). Il faudrait informer les femmes qui prévoient devenir enceintes des risques et des bienfaits relatifs de l'utilisation de ACH-TOPIRAMATE durant la grossesse, et envisager de prescrire d'autres options thérapeutiques à ces patientes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Renseignements à donner aux patients, Fœtototoxicité).

Afin de recueillir des renseignements sur les effets de l'exposition à ACH-TOPIRAMATE *in utero*, il est conseillé aux médecins de recommander à leurs patientes enceintes prenant ACH-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

ACH-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.

ACH-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 ou le fœtus pourrait nuire à la capacité du fœtus à tolérer le travail.

Données des registres de grossesses

Des données provenant du registre des grossesses du NAAED indiquent un risque accru de fissures labiopalatines chez les nouveau-nés exposés au topiramate en monothérapie durant le premier trimestre de la grossesse. La prévalence des fissures labiopalatines était de 1,2 % par rapport à une prévalence de 0,39 à 0,46 % chez les nourrissons exposés à d'autres médicaments antiépileptiques; la prévalence était de 0,12 % chez les nouveau-nés de mères non épileptiques ou n'ayant reçu aucun autre médicament antiépileptique. À des fins de comparaison, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ont passé en revue les données disponibles sur les fissures labiopalatines aux États-Unis et ont observé un taux de référence comparable de 0,17 %. Selon le registre de grossesses du NAAED, le risque relatif de fissure labiopalatine dans les cas de grossesses exposées au topiramate était de 9,6 (intervalle de confiance à 95 % = 3,6 à 25,7) par rapport au risque d'une population de référence de femmes non traitées. Le *Epilepsy and Pregnancy Register* du Royaume-Uni a signalé une prévalence accrue comparable de fissures labiopalatines de 3,2 % chez les nourrissons exposés au topiramate en monothérapie. Le taux de fissures labiopalatines observé était 16 fois plus élevé que le taux de référence au Royaume-Uni, qui est d'environ 0,2 %.

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

Traitement prophylactique de la migraine : La survenue des crises convulsives au cours de la grossesse représente un risque significatif pour la mère et l'enfant. La prescription d'ACH-TOPIRAMATE pour prévenir les crises convulsives l'emporte donc sur le risque de malformation du fœtus. Cependant, le fait de prendre ACH-TOPIRAMATE pour prévenir les crises migraineuses ne l'emporte pas sur ce risque. Par conséquent, ACH-TOPIRAMATE est contre-indiqué dans le traitement prophylactique de la migraine en cas de grossesse et chez les femmes en mesure de procréer qui n'utilisent pas une méthode efficace de contraception (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 4.1 Dose recommandée et modification posologique).

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 ACH-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 n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans dans le cadre d'un traitement adjuvant contre les crises convulsives à début focal, les crises tonico-cloniques généralisées ou les crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Dans le cadre d'un seul essai expérimental randomisé, mené à double insu et contrôlé par placebo, on a évalué l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité des préparations orales liquides et à saupoudrer de topiramate en tant que traitement adjuvant administré en concomitance avec un MAE à des nourrissons âgés de 1 à 24 mois présentant des crises convulsives à début focal réfractaires. Après 20 jours de traitement à double insu, on n'a pas montré l'efficacité du topiramate (à des doses fixes de 5, 15 et 25 mg/kg/jour) par rapport au placebo au chapitre de la maîtrise des crises convulsives.

Les résultats provenant de cet essai contrôlé sur l'épilepsie et d'une étude de prolongation ouverte à long terme menée auprès de patients de moins de deux ans ont indiqué que certains effets indésirables ou toxiques survenus chez ces patients n'avaient pas été observés auparavant chez des patients pédiatriques plus âgés ou des adultes recevant ce traitement pour diverses indications. Ces événements comprenaient le retard de croissance, certaines anomalies des résultats cliniques de laboratoire et d'autres effets indésirables ou toxiques dont la survenue était plus fréquente ou plus grave.

Infection

Ces très jeunes patients pédiatriques (< 2 ans) semblaient présenter un risque accru d'infections (toutes doses de topiramate confondues : 12 % p/r au placebo : 0 %) et de troubles respiratoires (toutes doses de topiramate confondues : 40 % p/r au placebo : 16 %). Les effets indésirables suivants ont été observés chez au moins 3 % des patients recevant le topiramate et sont survenus à une fréquence de 3 à 7 % plus élevée que chez les patients recevant un placebo : infection virale, bronchite, pharyngite, rhinite, otite moyenne, infection des voies respiratoires supérieures, toux et bronchospasme. On a observé un profil généralement semblable chez les enfants plus âgés.

Créatinine et AUS

Le topiramate a augmenté l'incidence de patients présentant un taux accru de créatinine (toutes doses de topiramate confondues : 5 % p/r au placebo : 0 %), d'AUS (toutes doses de topiramate confondues : 3 % p/r au placebo : 0 %), de protéines (toutes doses de topiramate confondues : 34 % p/r au placebo : 6 %) et une augmentation de l'incidence de taux réduits de potassium (toutes doses de topiramate confondues : 7 % p/r au placebo : 0 %). Cette fréquence accrue de valeurs anormales n'était pas liée à la dose. La portée clinique de ces observations est incertaine.

Autres événements

Le traitement par le topiramate a également provoqué une augmentation liée à la dose du pourcentage de patients subissant une modification du nombre total d'éosinophiles passant de normal au départ à élevé/accru (supérieur à l'intervalle de référence normale) à la fin du traitement (placebo : 6 %; 5 mg/kg/jour : 10 %; 15 mg/kg/jour : 9 %; 25 mg/kg/jour : 14 %; toutes doses de topiramate confondues : 11 %).

Il y a eu une augmentation moyenne de la phosphatase alcaline liée à la dose. La portée clinique de ces observations est incertaine.

Le topiramate a entraîné une incidence accrue liée à la dose d'hyperammoniémie en cours de traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hyperammoniémie et encéphalopathie).

Le traitement par le topiramate pendant des durées pouvant atteindre un an a été associé à des réductions des SCORES Z pour ce qui est de la taille et du poids, ainsi que de la circonférence de la tête (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidose métabolique et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Essai ouvert sur l'épilepsie

Dans le cadre d'un essai ouvert portant sur le traitement adjuvant de l'épilepsie, on a enregistré une augmentation des perturbations du comportement adaptatif lors de tests sur le comportement au fil du temps chez des enfants de moins de deux ans. Cela semblait indiquer que cet effet était lié à la dose. Cependant, en raison de l'absence d'un groupe témoin approprié, on ne sait pas si cette détérioration de la fonction était liée au traitement ou si elle reflétait la maladie sous-jacente des patients. Par exemple, les patients ayant reçu des doses plus élevées pourraient présenter une pathologie sous-jacente plus grave.

Dans le cadre de cette étude ouverte non contrôlée, la mortalité était de 37 décès/1 000 années-patients. Il est impossible de savoir si le taux de mortalité est lié au traitement par le topiramate, car on ne connaît pas le taux de mortalité de référence pour une population pédiatrique de deux ans ou moins qui est atteinte d'une épilepsie partielle similaire et sérieusement réfractaire.

L'innocuité et l'efficacité du topiramate en monothérapie contre les crises d'épilepsie partielles ou de tout autre type d'épilepsie chez les patients de moins de deux ans n'ont pas été établies.

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

Bien que ce médicament ne soit pas indiqué pour la prophylaxie de la migraine chez les patients de moins de 18 ans (voir 1 INDICATIONS), dans le cadre d'un essai mené à double insu et contrôlé par placebo portant sur la prophylaxie de la migraine chez des patients de 12 à 16 ans, le traitement par le topiramate a produit une modification du taux sérique de créatinine passant de normal au départ à accru après quatre mois. L'incidence de ces modifications anormales était de 4 % avec le placebo, de 4 % avec la dose de 50 mg et de 18 % avec la dose de 100 mg.

Perte de poids en pédiatrie (> 2 ans): L'administration du topiramate est associée à une perte de poids chez certains enfants qui se manifestent généralement vers le début du traitement. Parmi les sujets pédiatriques traités dans le cadre d'essais cliniques pendant au moins un an et ayant subi des pertes pondérables, 96 % ont recommencé à reprendre le poids perdu au cours de la période d'essai. Chez les deux à quatre ans, l'écart moyen de poids à 12 mois par rapport au début de l'essai (n=25) était de +0,7 kg (variant de -1,1 à 3,2); à 24 mois (n=14), l'écart moyen était de +2,2 kg (variant de -1,1 à 6,1). Chez les 5-10 ans, l'écart moyen de poids à 12 mois par rapport au début de l'essai (n=88) était de +0,7 kg (variant de -6,7 à 11,8); à 24 mois (n=67), l'écart moyen était de +3,3 kg (variant de -8,6 à 20,0). Des pertes pondérables, généralement associées à l'anorexie ou à des changements d'appétit, ont été rapportées comme événements indésirables chez 9 % des patients traités par le topiramate. Les effets à long terme d'une diminution du gain pondéral chez les patients pédiatriques ne sont pas connus.

7.1.4 Personnes âgées

Les données sont limitées chez les patients de plus de 65 ans. La possibilité d'anomalies de la fonction rénale liées à l'âge devrait être envisagée lors de l'utilisation d'ACH-TOPIRAMATE (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La plupart des effets indésirables les plus fréquents survenus au cours d'essais cliniques étaient de légers à modérés en sévérité et liés à la dose. Ces effets indésirables liés à la dose se manifestaient généralement pendant la phase de titration de la dose et continuaient souvent jusqu'à la phase d'entretien, mais dans de rares cas, ils ont commencé lors de la phase d'entretien. Les schémas de titration agressifs et les doses initiales plus fortes étaient associés à une incidence plus élevée d'événements indésirables entraînant l'abandon du traitement.

ÉPILEPSIE

Monothérapie

Adultes

Les événements indésirables observés le plus fréquemment en association avec l'utilisation du topiramate avec des posologies variant de 100 à 400 mg/jour lors d'études contrôlées chez des adultes souffrant d'épilepsie de diagnostic récent étaient : paresthésie, fatigue, maux de tête (céphalées), somnolence, étourdissements, infections des voies respiratoires supérieures, anorexie, perte pondérale, dépression et nausée (voir **Tableau 4**).

Environ 19 % des 886 patients adultes ayant reçu du topiramate en monothérapie lors d'essais contrôlés chez des patients souffrant d'épilepsie de diagnostic récent ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables. Les événements indésirables associés à l'abandon de la thérapie incluent : paresthésie (2,6 %), somnolence (2,5 %), fatigue (2,3 %), nausée (2,0 %), et ralentissement psychomoteur (1,6 %).

Enfants

Les événements indésirables observés le plus fréquemment en association avec l'utilisation du topiramate avec des posologies variant de 100 à 400 mg/jour lors d'études contrôlées chez des enfants souffrant d'épilepsie de diagnostic récent étaient : infection des voies respiratoires supérieures, maux de tête (céphalées), anorexie, difficulté à se concentrer et trouble de l'attention, perte pondérale, somnolence, paresthésie, fièvre et fatigue (voir **Tableau 9**).

Environ 10 % des 245 patients pédiatriques ayant reçu du topiramate en monothérapie lors d'essais contrôlés chez des patients souffrant d'épilepsie de diagnostic récent ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables. Les événements indésirables associés à l'abandon de la thérapie incluent : difficulté à se concentrer et trouble de l'attention (2,0 %). Aucun patient pédiatrique n'a interrompu le traitement en raison de ralentissement psychomoteur.

Traitement d'appoint

Adultes

Les événements indésirables le plus fréquemment associés au traitement d'appoint par le

topiramate à des doses de 200 à 400 mg/jour lors d'essais contrôlés chez les adultes observés plus souvent chez les patients traités par le topiramate et ne semblant pas être liés à la dose dans cette fourchette posologique incluent : somnolence, étourdissements, ataxie, troubles d'élocution et problèmes associés du langage, ralentissement psychomoteur, nystagmus, et paresthésie (voir Tableau 5).

Dans six études cliniques à double insu, 10,6 % des sujets (n=113) assignés à une posologie de 200 à 400 mg/jour de topiramate, en plus de leur traitement antiépileptique habituel ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables, comparativement à 5,8 % des sujets (n=69) recevant un placebo. Le pourcentage de sujets abandonnant le traitement en raison d'événements indésirables semblait augmenter avec les posologies supérieures à 400 mg/jour. Dans l'ensemble, environ 17 % de tous les sujets (n=527) ayant reçu du topiramate dans les essais à double insu ont dû interrompre le traitement en raison d'événements indésirables, comparativement à 4% des sujets (n=216) recevant un placebo.

Les événements indésirables liés à la dose le plus fréquemment observés à des posologies de 200 à 1 000 mg/jour comprenaient : nervosité, difficulté à se concentrer et troubles de l'attention, confusion mentale, dépression, anorexie, troubles du langage et troubles de l'humeur (voir **Tableau 6**).

Enfants

Les événements indésirables associés avec l'utilisation du topiramate à des doses variant de 5 à 9 mg/kg/jour lors d'un essai clinique pédiatrique à l'échelle mondiale et observés plus souvent chez les patients traités avec topiramate étaient : fatigue, somnolence, anorexie, nervosité, difficulté à se concentrer/troubles de l'attention, troubles de la mémoire, réaction agressive, et perte de poids (voir **Tableau 10**).

Aucun des patients pédiatriques ayant reçu un traitement d'appoint par le topiramate à raison de 5 à 9 mg/kg/jour lors d'essais cliniques contrôlés n'a eu à interrompre le traitement à cause d'événements indésirables. Pendant la prolongation ouverte des essais cliniques contrôlés, environ 9 % des 303 patients pédiatriques ayant reçu des doses de topiramate pouvant atteindre 30 mg/kg/jour ont cessé le traitement en raison d'événements indésirables. Les événements indésirables associés à l'abandon de la thérapie incluaient l'aggravation des convulsions (2,3 %), les troubles du langage (1,3 %), et la difficulté à se concentrer/troubles de l'attention (1,3 %).

Lorsque les données sur l'innocuité des patients recevant du topiramate en tant que traitement d'appoint, autant dans les essais à double insu que dans les essais ouverts (1 446 adultes et 303 enfants) ont été analysées, le profil des événements indésirables s'est révélé être similaire.

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

Durant les essais contrôlés sur la prophylaxie de la migraine chez des patients adultes, les événements indésirables le plus souvent observés avec l'utilisation du topiramate à des posologies de 100 à 400 mg/jour étaient les suivants : paresthésie, somnolence, étourdissements, infections des voies respiratoires supérieures, sinusite, anorexie, difficulté à se concentrer ou à être attentif, diarrhée, perversion du goût et nausée (voir le **Tableau 7**). La plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée et se manifestaient plus souvent pendant la période de titration de la dose que pendant la période d'entretien.

Des 1 135 patients exposés au topiramate lors des études contrôlées par placebo, 25 % ont

abandonné le traitement en raison d'événements indésirables, par rapport à 10 % des 445 patients traités par placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment associés à l'abandon de la thérapie chez les patients traités par le topiramate incluent paresthésie (6,7 %), fatigue (4,3 %), nausée (4,0 %), difficulté à se concentrer/troubles de l'attention (2,9 %), insomnie (2,7 %), anorexie (2,1 %), et étourdissements (2,0 %).

Lors des essais contrôlés menés pendant six mois sur la prophylaxie de la migraine, la proportion des patients ayant éprouvé au moins un événement de type cognitif était de 19 % pour la dose de 50 mg/jour de topiramate, de 22 % pour 100 mg/jour, de 28 % pour 200 mg/jour et de 10 % pour les patients sous placebo. Ces événements indésirables liés à la dose commençaient généralement durant la phase de titration et persistaient souvent jusqu'à la phase d'entretien; mais, dans de rares cas, se manifestaient pendant la phase d'entretien.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

ÉPILEPSIE

Monothérapie

Le Tableau 4 comprend les événements indésirables signalés chez les patients adultes au cours des essais contrôlés à double insu sur le topiramate en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie; l'incidence de ces événements dans tous les groupes de traitement était d'au moins 2 % et supérieure à l'incidence observée avec le placebo.

Tableau 4 : Incidence d'événements indésirables découlant du traitement en monothérapie chez les adultes^a survenant chez ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes traités par le topiramate

Systèmes et appareils de l'organisme / Événement indésirable	Posologie de topiramate (mg/jour)		
	50-100 (n=444)	200-400 (n=329)	500 (n=113)
Organisme entier - Troubles d'ordre général			
Fatigue	18	18	19
Blessure	9	8	4
Asthénie	4	5	4
Douleurs dorsales	3	2	5
Douleur	3	2	5
Douleur thoracique	2	2	3
Fièvre	1	2	3
Syncope	2	1	1
Douleur dans les jambes	2	2	1
Œdème périphérique	1	<1	2
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique			
Paresthésie	23	39	38

Tableau 4 : Incidence d'événements indésirables découlant du traitement en monothérapie chez les adultes^a survenant chez ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes traités par le topiramate

Systèmes et appareils de l'organisme / Événement indésirable	Posologie de topiramate (mg/jour)		
	50-100 (n=444)	200-400 (n=329)	500 (n=113)
Maux de tête (céphalées)	23	16	19
Étourdissements	16	13	13
Hypoesthésie	5	5	12
Troubles du langage	4	5	6
Ataxie	3	5	4
Troubles d'élocution/troubles reliés à la parole	2	3	3
Vertiges	2	3	4
Tremblements	3	2	3
Hypertonie	1	2	2
Contractions musculaires involontaires	1	2	4
Troubles sensoriels	1	1	4
Migraine	2	1	1
Anomalies de la coordination	1	1	3
Aggravation des convulsions	1	0	2
Convulsions grand mal	<1	1	2
Démarche anormale	<1	<1	3
Dyskinésie	0	0	2
Troubles du système gastro-intestinal			
Nausée	11	12	12
Diarrhée	6	8	12
Abdominal Pain	6	8	7
Dyspepsie	5	5	4
Vomissement	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
Troubles gastro-intestinaux SAP ^b	<1	<1	2
Hémorroïdes	<1	<1	2
Stomatite ulcéralive	<1	0	2
Troubles auditifs et vestibulaires			
Acouphènes	1	2	2
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque			
Palpitation	1	1	4
Tachycardie	1	0	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Perte de poids	9	14	18
Troubles du système musculosquelettique			
Arthralgie	3	4	4
Myalgie	2	1	2
Faiblesse musculaire	1	1	2
Troubles des plaquettes, du saignement et de la coagulation			

Tableau 4 : Incidence d'événements indésirables découlant du traitement en monothérapie chez les adultes^a survenant chez ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes traités par le topiramate

Systèmes et appareils de l'organisme / Événement indésirable	Posologie de topiramate (mg/jour)		
	50-100 (n=444)	200-400 (n=329)	500 (n=113)
Épistaxis	1	2	1
Hématome	0	0	2
Troubles psychiatriques			
Somnolence	11	15	19
Anorexie	8	14	11
Insomnie	9	8	9
Troubles de mémoire SAP ^b	6	10	9
Dépression	7	10	4
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	6	9	8
Nervosité	6	7	8
Troubles de l'humeur	5	6	4
Anxiété	4	6	5
Confusion	4	5	7
Ralentissement psychomoteur	2	5	8
Troubles cognitifs SAP ^b	2	3	3
Agitation	2	2	3
Labilité émotionnelle	1	3	2
Réaction agressive	2	1	2
Diminution de la libido	1	2	1
Aggravation de la dépression	<1	2	3
Impuissance	1	2	3
Troubles du système reproducteur féminin			
Troubles menstruels	3	1	8
Dysménorrhée	2	2	0
Saignements intermenstruels	2	1	0
Ménorragie	1	1	2
Grossesse imprévue	1	1	2
Mastite	0	0	2
Troubles du système reproducteur masculin			
Éjaculation précoce	0	0	2
Troubles du mécanisme de résistance			
Infection virale	5	9	6
Otite moyenne	2	1	2
Troubles du système 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

Tableau 4 : Incidence d'événements indésirables découlant du traitement en monothérapie chez les adultes^a survenant chez ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes traités par le topiramate

Systèmes et appareils de l'organisme / Événement indésirable	Posologie de topiramate (mg/jour)		
	50-100 (n=444)	200-400 (n=329)	500 (n=113)
Troubles de la peau et des annexes			
Éruption cutanée	3	4	3
Alopécie	3	3	1
Acné	1	3	2
Prurit	1	3	1
Augmentation de la transpiration	1	<1	2
Éruption maculopapulaire	1	0	2
Autres troubles des sens			
Altération du goût	3	5	6
Troubles du système urinaire			
Infection des voies urinaires	2	2	5
Fréquence mictionnelle	1	2	4
Dysurie	<1	2	1
Cystite	<1	2	1
Calculs rénaux	<1	2	2
Troubles de la vision			
Vision anormale	3	4	4
Diplopie	1	1	2

^a Les valeurs représentent le pourcentage de patients ayant signalé un événement indésirable. Certains patients peuvent avoir signalé plus d'un événement indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'événements indésirables.

^b Non spécifié autrement.

Traitement d'appoint

Le Tableau 5 comprend les événements indésirables signalés chez des patients adultes lors de six études randomisées multicentriques, à double insu et contrôlées par placebo sur le topiramate comme traitement d'appoint à l'épilepsie; l'incidence de ces événements était d'au moins 2 % dans tous les groupes de traitement par le topiramate et supérieure à l'incidence observée chez les patients du groupe placebo.

Tableau 5 : Incidence d'événements indésirables découlant du traitement dans un essai contrôlé par placebo et portant sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez les adultes ^{a,b}. (Événements survenant chez ≥ 2 % des patients et plus fréquemment observés chez des patients traités par le topiramate que chez ceux recevant un placebo.)

Systèmes et appareils de l'organisme/ Événement indésirable	Posologie de topiramate (mg/jour)		
	Placebo (n=216)	200-400 (n=113)	600-1 000 ^b (n=414)
Organisme entier			
Asthénie	1,4	8,0	3,1
Douleur dorsale	4,2	6,2	2,9
Douleur thoracique	2,8	4,4	2,4
Symptômes pseudogrippaux	3,2	3,5	3,6

Tableau 5 : Incidence d'événements indésirables découlant du traitement dans un essai contrôlé par placebo et portant sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez les adultes ^{a,b}. (Événements survenant chez $\geq 2\%$ des patients et plus fréquemment observés chez des patients traités par le topiramate que chez ceux recevant un placebo.)

Systèmes et appareils de l'organisme/ Événement indésirable	Posologie de topiramate (mg/jour)		
	Placebo (n=216)	200-400 (n=113)	600-1 000 ^b (n=414)
Douleur dans les jambes	2,3	3,5	3,6
Bouffées de chaleur	1,9	2,7	0,7
Système nerveux			
Étourdissements	15,3	28,3	32,1
Ataxie	6,9	21,2	14,5
Troubles d'élocution/Troubles reliés à la parole	2,3	16,8	11,4
Nystagmus	9,3	15,0	11,1
Paresthésie	4,6	15,0	19,1
Tremblements	6,0	10,6	8,9
Troubles du langage	0,5	6,2	10,4
Anomalies de la coordination	1,9	5,3	3,6
Hypoesthésie	0,9	2,7	1,2
Démarche anormale	1,4	1,8	2,2
Système gastro-intestinal			
Nausée	7,4	11,5	12,1
Dyspepsie	6,5	8,0	6,3
Douleur abdominale	3,7	5,3	7,0
Constipation	2,3	5,3	3,4
Sécheresse de la bouche	0,9	2,7	3,9
Système métabolique et de la nutrition			
Perte de poids	2,8	7,1	12,8
Neuropsychiatrie			
Somnolence	9,7	30,1	27,8
Ralentissement psychomoteur	2,3	16,8	20,8
Nervosité	7,4	15,9	19,3
Difficulté de la mémoire	3,2	12,4	14,5
Confusion	4,2	9,7	13,8
Dépression	5,6	8,0	13,0
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	1,4	8,0	14,5
Anorexie	3,7	5,3	12,3
Agitation	1,4	4,4	3,4
Troubles de l'humeur	1,9	3,5	9,2
Réaction agressive	0,5	2,7	2,9
Apathie	0	1,8	3,1
Dépersonnalisation	0,9	1,8	2,2
Labilité émotionnelle	0,9	1,8	2,7
Système reproducteur féminin	(n=59)	(n=24)	(n=128)
Douleurs mammaires	1,7	8,3	0
Dysménorrhée	6,8	8,3	3,1
Trouble menstruel	0	4,2	0,8

Tableau 5 : Incidence d'événements indésirables découlant du traitement dans un essai contrôlé par placebo et portant sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez les adultes ^{a,b}. (Événements survenant chez $\geq 2\%$ des patients et plus fréquemment observés chez des patients traités par le topiramate que chez ceux recevant un placebo.)

Systèmes et appareils de l'organisme/ Événement indésirable	Posologie de topiramate (mg/jour)		
	Placebo (n=216)	200-400 (n=113)	600-1 000 ^b (n=414)
Système reproducteur masculin	(n=157)	(n=89)	(n=286)
Troubles prostatiques	0,6	2,2	0
Système 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
Vision			
Diplopie	5,6	14,2	10,4
Anomalies de la vue	2,8	14,2	10,1
Globules blancs et SRE			
Leucopénie	0,5	2,7	1,2

^a Les patients dans ces essais de traitement d'appoint recevaient 1 à 2 antiépileptiques en concomitance en plus du topiramate ou du placebo.

^b Les valeurs représentent le pourcentage de patients ayant signalé un événement indésirable. Certains patients peuvent avoir signalé plus d'un événement indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'événements indésirables.

Le Tableau 6 liste les événements indésirables qui étaient liés à la dose.

Tableau 6 : Incidence (%) d'événements indésirables liés à la dose, provenant d'études contrôlées par placebo sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez les adultes

Événement indésirable	Posologie de topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n=216)	200 (n=45)	400 (n=68)	600-1,000 (n=414)
Fatigue	13,4	11,1	11,8	29,7
Nervosité	7,4	13,3	17,6	19,3
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	1,4	6,7	8,8	14,5
Confusion	4,2	8,9	10,3	13,8
Dépression	5,6	8,9	7,4	13
Anorexie	3,7	4,4	5,9	12,3
Troubles du langage	0,5	2,2	8,8	10,1
Anxiété	6	2,2	2,9	10,4
Troubles de l'humeur	1,9	0	5,9	9,2

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

Le Tableau 7 énumère des événements indésirables signalés concernant des patients participant à quatre études multicentriques, randomisées en groupes parallèles et contrôlées par placebo à double insu, portant sur la prophylaxie de la migraine avec un taux d'incidence $\geq 2\%$ dans tout groupe de traitement par le topiramate et supérieur au taux dans le groupe placebo.

Tableau 7 : Incidence (%) des événements indésirables, associés au traitement, lors d'essais cliniques sur la migraine contrôlés par placebo lorsque le taux d'incidence était d'au moins 2 % chez les patients traités par le topiramate et supérieur aux taux observés chez les patients traités par placebo ^a

Systèmes et appareils de l'organisme / Événement indésirable	Posologie de topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Organisme entier – 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
Hypoesthésie	2	6	7	8
Troubles du langage	2	7	6	7
Contractions musculaires involontaires	1	2	2	4
Ataxie	<1	1	2	1
Trouble d'élocution/troubles reliés à la parole	<1	1	<1	2
Troubles du système gastro-intestinal				
Nausée	8	9	13	14
Diarrhée	4	9	11	11
Douleur abdominale	5	6	6	7
Dyspepsie	3	4	5	3
Sècheresse de la bouche	2	2	3	5
Vomissements	2	1	2	3
Gastroentérite	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 du système musculosquelettique				
Arthralgie	2	7	3	1
Néoplasmes				
Néoplasme SAP ^c	<1	2	<1	<1
Troubles psychiatriques				

Tableau 7 : Incidence (%) des événements indésirables, associés au traitement, lors d'essais cliniques sur la migraine contrôlés par placebo lorsque le taux d'incidence était d'au moins 2 % chez les patients traités par le topiramate et supérieur aux taux observés chez les patients traités par placebo ^a

Systèmes et appareils de l'organisme / Événement indésirable	Posologie de topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Anorexie	6	9	15	14
Somnolence	5	8	7	10
Troubles de la mémoire SAP ^c	2	7	7	11
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	2	3	6	10
Insomnie	5	6	7	6
Anxiété	3	4	5	6
Troubles de l'humeur	2	3	6	5
Dépression	4	3	4	6
Nervosité	2	4	4	4
Confusion	2	2	3	4
Ralentissement psychomoteur	1	3	2	4
Diminution de la libido	1	1	1	2
Aggravation de la dépression	1	1	2	2
Agitation	1	2	2	1
Troubles cognitifs SAP ^c	1	<1	2	2
Troubles du système reproducteur féminin				
Troubles menstruels	2	3	2	2
Troubles du système 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 du système respiratoire				
Infection des voies respiratoires supérieures	12	13	14	12
Sinusite				
Pharyngite	6	10	6	8
Toux	4	5	6	2
Bronchite	2	2	4	3
Dyspnée	2	3	3	3
Rhinite	2	1	3	2
Infection des voies respiratoires supérieures	1	1	2	2
Troubles de la peau et des annexes				
Prurit	2	4	2	2
Autres troubles des sens				
Altération du goût	1	15	8	12
Perte du goût	<1	1	1	2
Troubles du système urinaire				
Infection des voies urinaires	2	4	2	4
Calculs rénaux	0	0	1	2

Tableau 7 : Incidence (%) des événements indésirables, associés au traitement, lors d'essais cliniques sur la migraine contrôlés par placebo lorsque le taux d'incidence était d'au moins 2 % chez les patients traités par le topiramate et supérieur aux taux observés chez les patients traités par placebo ^a

Systèmes et appareils de l'organisme / Événement indésirable	Posologie de topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Troubles de la vision				
Anomalie de la vue	<1	1	2	3
Vision brouillée ^b	2	4	2	4
Conjonctivite	1	1	2	1

^a Les valeurs représentent le pourcentage de patients ayant signalé un événement indésirable. Certains patients peuvent avoir signalé plus d'un événement indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'événements indésirables.

^b La vision brouillée était le terme le plus fréquemment considéré en tant qu'anomalie de la vue. La vision brouillée était un terme inclus représentant > 50 % des événements codés comme anomalies de la vue, terme préconisé.

^c Non spécifié autrement

Le Tableau 8 liste les événements indésirables qui étaient liés à la dose.

Tableau 8 : Incidence (%) d'événements indésirables liés à la dose provenant des essais contrôlés par placebo portant sur la migraine ^a

Événement indésirable	Posologie de topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Paresthésie	6	35	51	49
Fatigue	11	14	15	19
Nausée	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 SAP ^c	2	7	7	11
Diarrhée	4	9	11	11
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	2	3	6	10
Somnolence	5	8	7	10
Hypoesthésie	2	6	7	8
Anxiété	3	4	5	6
Dépression	4	3	4	6
Troubles de l'humeur	2	3	6	5
Sècheresse 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 Le taux d'incidence d'événements indésirables dans le groupe à 200 mg/jour était supérieur par >2 % ou plus au taux observés autant dans les groupes recevant un placebo que chez les groupes à 50 mg/jour.

^b Non spécifié autrement

Autres effets indésirables observés durant les essais cliniques sur la migraine

Au cours de toutes les études cliniques portant sur le traitement prophylactique de la migraine (incluant les essais à double insu et les prolongations ouvertes), le topiramate a été administré à 1 367 patients. Pendant ces études, tous les événements ont été notés par les investigateurs cliniques selon leurs propres terminologies. Afin de fournir un estimé acceptable de la proportion d'individus ayant éprouvé des événements indésirables, on a regroupé les événements de types similaires dans un petit nombre de catégories standard en utilisant la terminologie modifiée du dictionnaire des effets indésirables des médicaments de l'OMS (WHOART).

Les événements indésirables supplémentaires suivants n'ont pas été préalablement décrits et ont été signalés par plus de 1 % des 1 367 patients traités par le topiramate lors des essais cliniques contrôlés :

Organisme entier : douleur, douleur thoracique, réaction allergique

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique : maux de tête (céphalées), vertiges, tremblements, troubles sensoriels, aggravation de la migraine

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

Troubles du système musculosquelettique : myalgie

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

Troubles du système reproducteur féminin : saignements intermenstruels

Troubles du mécanisme de résistance : infection, candidose génitale

Troubles du système respiratoire : pneumonie, asthme

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

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

8.2.1 Effets indésirables observés dans les essais cliniques – Enfants

ÉPILEPSIE

Monothérapie

Le Tableau 9 liste les événements indésirables apparus en cours de traitement qui sont survenus chez au moins 2 % des enfants (6 à 16 ans) au cours des études contrôlées à double insu sur le topiramate en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie.

Tableau 9 : Incidence d'événements indésirables découlant du traitement en monothérapie chez les enfants âgés de 6 à 16 ans^a survenant chez ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes traités par le topiramate

Systèmes et appareils de l'organisme / Événement indésirable	Posologie de topiramate (mg/jour)		
	50-100 (n=125)	200-400 (n=106)	500 ^b (n=14)
Organisme entier - Troubles d'ordre général			
Fatigue	7	10	14
Fièvre	2	11	7
Blessure	4	2	14
Asthénie	0	3	7
Douleur dorsale	2	2	0
Réaction allergique	1	1	7
Allergie	0	1	7

Tableau 9 : Incidence d'événements indésirables découlant du traitement en monothérapie chez les enfants âgés de 6 à 16 ans^a survenant chez ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes traités par le topiramate

	Posologie de topiramate (mg/jour)		
	0	0	7
Symptômes pseudogrippaux	0	0	7
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique			
Maux de tête (céphalées)	27	17	29
Étourdissements	9	17	0
Paresthésie	4	8	7
Troubles du langage	0	11	7
Convulsions grand mal	2	3	7
Hypertonie	0	0	7
Hyperkinésie	2	0	21
Migraine	2	1	0
Contractions musculaires involontaires	1	2	0
Tremblements	2	0	0
Vertige	0	3	0
Crampes dans les jambes	2	0	0
Démarche anormale	2	0	0
Troubles du collagène			
Réponse auto-anticorps	0	0	7
Troubles du système gastro-intestinal			
Diarrhée	9	7	7
Vomissements	8	6	14
Douleur abdominale	6	4	14
Nausée	4	5	14
Gastroentérite	6	0	7
Constipation	1	0	7
Trouble gastro-intestinal SAP ^c	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			
Perte de poids	5	14	0
Acidose	0	0	7
Troubles du système musculosquelettique			
Arthralgie	1	2	7
Troubles des plaquettes, du saignement et de la coagulation			
Épistaxis	2	4	14
Troubles psychiatriques			
Anorexie	13	13	14
Somnolence	14	9	0
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	6	13	7
Insomnie	5	4	14
Nervosité	5	6	0

Tableau 9 : Incidence d'événements indésirables découlant du traitement en monothérapie chez les enfants âgés de 6 à 16 ans^a survenant chez ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes traités par le topiramate

	Posologie de topiramate (mg/jour)		
Troubles de l'humeur	2	8	0
Trouble de la mémoire SAP ^c	4	2	14
Trouble cognitif SAP ^c	1	6	0
Ralentissement psychomoteur	3	3	0
Réaction agressive	2	3	7
Dépression	0	5	0
Trouble du sommeil	2	2	0
Trouble de la personnalité (troubles de comportement)	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 du système reproducteur féminin			
Vaginite	0	0	13
Dysménorrhée	2	2	0
Saignements intermenstruels	0	2	0
Troubles du système reproducteur masculin			
Trouble testiculaire	2	0	0
Trouble du mécanisme de résistance			
Infection virale	4	7	7
Infection	2	6	0
Otite moyenne	2	1	7
Troubles du système 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			
Éruption cutanée	3	4	21
Dermatite	1	0	7
Alopécie	1	3	0
Acné	2	0	0
Troubles des ongles	2	0	0
Prurit	0	2	0
Éruption érythémateuse	2	0	0
Troubles du système urinaire			
Incontinence urinaire	2	2	7
Calculs rénaux	0	0	7

Tableau 9 : Incidence d'événements indésirables découlant du traitement en monothérapie chez les enfants âgés de 6 à 16 ans^a survenant chez ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes traités par le topiramate

	Posologie de topiramate (mg/jour)		
Fréquence mictionnelle	0	2	0
Infection de voies urinaires	2	0	0
Troubles vasculaires			
Bouffées congestives	1	4	7
Troubles de la vision			
Conjonctivite	2	2	0

^a Les valeurs représentent le pourcentage de patients ayant signalé un événement indésirable. Certains patients peuvent avoir signalé plus d'un événement indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'événements indésirables.

^c Non spécifié autrement.

Traitement d'appoint

Le Tableau 10 énumère les événements indésirables ayant survécu chez au moins 2% des enfants traités avec 5 à 9 mg/kg/jour de topiramate lors d'essais contrôlés et qui étaient plus fréquents en nombre que chez les patients traités par placebo.

Tableau 10 : Incidence (%) des événements indésirables associés au traitement lors d'études cliniques pédiatriques à l'échelle mondiale sur le traitement d'appoint de l'épilepsie (2-16 ans)^{a,b}. (Événements ayant survécu chez ≥ 2 % des patients traités par le topiramate et observés plus souvent chez les patients traités par topiramate que chez les patients traités par placebo)

Systèmes et appareils de l'organisme/ Événement indésirable	Placebo (n=101)	Topiramate (n=98)
Organisme entier – 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 d'élocution/troubles liés à la parole	2	4,1
Aggravation des convulsions	3	3,1
Hyperréflexie	0	2
Troubles gastro-intestinaux		
Nausée	5	6,1
Salivation accrue	4	6,1
Constipation	4	5,1
Gastro-entérite	2	3,1
Troubles du métabolisme et de la		

Tableau 10 : Incidence (%) des événements indésirables associés au traitement lors d'études cliniques pédiatriques à l'échelle mondiale sur le traitement d'appoint de l'épilepsie (2-16 ans)^{a,b}. (Événements ayant survécu chez ≥ 2 % des patients traités par le topiramate et observés plus souvent chez les patients traités par topiramate que chez les patients traités par placebo)

Systèmes et appareils de l'organisme/ Événement indésirable	Placebo (n=101)	Topiramate (n=98)
nutrition	1	9,2
Perte de poids	1	2
Soif		
Troubles des plaquettes, du saignement et de la coagulation	4	8,2
Purpura	1	4,1
Épistaxis		
Troubles nerveux		
Somnolence	15,8	25,5
Anorexie	14,9	24,5
Nervosité	6,9	14,3
Trouble de la personnalité (troubles comportementaux)	8,9	11,2
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	2	10,2
Réaction agressive	4	9,2
Insomnie	6,9	8,2
Trouble de l'humeur	6,9	7,1
Trouble de la mémoire SAP ^c	0	5,1
Labilité émotionnelle	5	5,1
Confusion	3	4,1
Ralentissement psychomoteur	2	3,1
Troubles du système reproducteur féminin	0	2,3
Leucorrhée		
Troubles du mécanisme de résistance	3	7,1
Infection virale	3	3,1
Infection		
Troubles du système 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
Éruption érythémateuse	0	2
Troubles des voies urinaires		
Incontinence urinaire	2	4,1

Tableau 10 : Incidence (%) des événements indésirables associés au traitement lors d'études cliniques pédiatriques à l'échelle mondiale sur le traitement d'appoint de l'épilepsie (2-16 ans)^{a,b}. (Événements ayant survenu chez ≥ 2 % des patients traités par le topiramate et observés plus souvent chez les patients traités par topiramate que chez les patients traités par placebo)

Systèmes et appareils de l'organisme/ Événement indésirable	Placebo (n=101)	Topiramate (n=98)
Troubles de la vision		
Anomalie oculaire	1	2
Anomalie de la vue	1	2
Troubles des globules blancs et du SRE		
Leucopénie	0	2

^a Les patients dans ces essais de traitement d'appoint recevaient soit un ou deux agents antiépileptiques en concomitance, en plus du topiramate ou du placebo.

^b Les valeurs représentent le pourcentage de patients ayant signalé un événement indésirable. Certains patients peuvent avoir signalé plus d'un événement indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'événements indésirables.

^c Non spécifié autrement

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les événements indésirables observés moins fréquemment, mais tout de même considérés potentiellement pertinents sur le plan médical, comprenaient : altération du goût, troubles cognitifs (non précisés) et psychose/symptômes psychotiques.

Chez les patients adultes et pédiatriques, la néphrolithiase a été signalée dans de rares occasions. Des cas isolés d'événements thromboemboliques ont également été rapportés; une association de cause à effet n'a pas été établie avec le médicament.

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

Lors d'essais cliniques portant sur le topiramate pour le traitement de l'épilepsie, la prophylaxie de la migraine et d'autres indications encore sous investigation (obésité, trouble bipolaire et neuropathie périphérique), 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 versus 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 5 mois), ces événements indésirables ont été signalés de façon aléatoire au cours de la période d'exposition. Des tentatives de suicide sont survenues chez 0,3 % (33 cas/10 846 patients) des patients traités par le topiramate par rapport à 0% pour les groupes par placebo. De ces 33 tentatives, un suicide accompli a été rapporté dans le cadre d'un essai à double insu sur le trouble bipolaire et trois suicides accomplis ont été signalés lors de la phase ouverte des essais sur le trouble bipolaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique).

[‡] Les événements indésirables associés au suicide incluent : idées suicidaires, tentatives de suicide, suicide et tout signe d'automutilation.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 le topiramate commercialisé mondialement depuis son homologation. Les réactions médicamenteuses indésirables rapportées spontanément dans le cadre de l'utilisation postcommercialisation à l'échelle mondiale sont énumérées dans le tableau 11 ci-dessous. Les réactions indésirables sont classées selon leur fréquence, en utilisant la formule suivante (toutes calculées d'après les années-patients d'exposition estimée) :

Très fréquent	≥ 1/10
Fréquent	≥ 1/100 et < 1/10
Peu fréquent	≥ 1/1 000 et < 1/100
Rare	≥ 1/10 000 et < 1/1 000
Très rare	< 1/10 000

Les fréquences présentées ci-après reflètent des taux de signalement d'effets indésirables du médicament issus de rapports spontanés et ne sont pas représentatives d'estimations plus précises qui pourraient ressortir d'études cliniques ou expérimentales.

Tableau 11 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Événement indésirable	Taux de signalement			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique • leucopénie et neutropénie • thrombocytopénie (thrombopénie)				X X
Troubles métaboliques et nutritionnels • anorexie • acidose métabolique ¹ • hyperammoniémie ² • encéphalopathie hyperammonémique ² • hypokaliémie			X	X X X X
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs • douleur musculosquelettique • myalgie • arthralgie • enflure des articulations • gêne dans un membre				X X X X X
Troubles psychiatriques • dépression ³ • agitation ³ • somnolence ³ • insomnie ³ • altération de l'humeur ³ • état confusionnel ³ • trouble psychotique ³ • agressivité ³ • hallucination ³			X X X	X X X X X X

Tableau 11 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Événement indésirable	Taux de signalement			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<ul style="list-style-type: none"> • idées suicidaires⁴ • tentatives de suicide⁴ • suicide⁴ • trouble expressif du langage • idées délirantes • trouble de la concentration • sentiment de désespoir 				<ul style="list-style-type: none"> X X X X X X X
Troubles du système nerveux <ul style="list-style-type: none"> • paresthésie³ • crises convulsives • maux de tête (céphalées) • étourdissements • trouble de la parole • dysgueusie • amnésie • troubles de la mémoire • convulsions de sevrage médicamenteux • ataxie • hyperkinésie 			<ul style="list-style-type: none"> X X X X 	<ul style="list-style-type: none"> X
Troubles du système nerveux <ul style="list-style-type: none"> • paresthésie³ • crises convulsives • maux de tête (céphalées) • étourdissements • trouble de la parole • dysgueusie • amnésie • troubles de la mémoire • convulsions de sevrage médicamenteux • ataxie • hyperkinésie 			<ul style="list-style-type: none"> X X 	<ul style="list-style-type: none"> X
Troubles gastro-intestinaux <ul style="list-style-type: none"> • nausée • diarrhée • douleur abdominale • vomissements 			<ul style="list-style-type: none"> X 	<ul style="list-style-type: none"> X X X
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés <ul style="list-style-type: none"> • alopécie • éruption cutanée • œdème périorbitaire 			<ul style="list-style-type: none"> X 	<ul style="list-style-type: none"> X X
Troubles rénaux et urinaires <ul style="list-style-type: none"> • néphrolithiase⁶ • acidose tubulaire rénale • néphrocalcinose^{7,8} 			<ul style="list-style-type: none"> X 	<ul style="list-style-type: none"> X X
Troubles d'ordre général et affections				

Tableau 11 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Événement indésirable	Taux de signalement			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
au point d'administration <ul style="list-style-type: none"> • fatigue¹ • oligohidrose ^{1,7} • pyrexie • sensation anormale • asthénie • déshydratation • bouffées congestives • bouffées de chaleur • œdème généralisé 			X X	X X X X X X X
Investigations <ul style="list-style-type: none"> • perte de poids • augmentation du taux des enzymes hépatiques • gain pondéral 			X	X X
Affections du système immunitaire <ul style="list-style-type: none"> • œdème allergique 				X
Infections et infestations <ul style="list-style-type: none"> • rhinopharyngite 				X

1 voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme

2 voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hyperammoniémie et encéphalopathie et 9.4 Interactions médicament-médicament

3 voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique

4 voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique

5 voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique

6 voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal 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, Endocrinien/métabolisme, Acidose métabolique

Diverses pathologies oculaires ont été signalées après la mise en marché, y compris : glaucome à angle fermé, décollement de la rétine, augmentation soudaine de la pression intraoculaire et maculopathie. La grande majorité des cas ont été signalés chez des patients sans antécédents d'anomalies oculaires. Chez la plupart des patients présentant de telles pathologies, le traitement par topiramate a été interrompu (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle).

Des rares cas d'oligohidrose (diminution de la transpiration) ont été rapportés avec l'emploi du topiramate. La majorité des rapports spontanés postcommercialisation ont été signalés chez des enfants. Parmi les événements indésirables pouvant être liés à des cas potentiels d'oligohidrose, on compte la déshydratation, l'hyperthermie et l'intolérance à la chaleur. On recommande une hydratation adéquate avant de s'adonner à des activités telles que l'exercice physique ou l'exposition à la chaleur (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

À ce jour, de rares cas d'acidose métabolique ont été rapportés spontanément en postcommercialisation. Dans certains cas, l'acidose s'est résolue après une réduction posologique ou l'arrêt du topiramate (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,

Endocrinien/métabolisme).

De rares cas d'encéphalopathie avec ou sans hyperammoniémie ont été rapportés chez des patients traités par le topiramate, en même que par l'acide valproïque ou d'autres médicaments antiépileptiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hyperammonemia et Encéphalopathie et 9.4 Interactions médicament-médicament).

Des rares cas de tentative de suicide et d'événements indésirables associés au suicide, y compris des décès, ont été signalés spontanément en postcommercialisation chez des patients traités par le topiramate seul ou en concomitance avec d'autres médicaments (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique).

De très rares cas de réactions bulleuses touchant la peau et les muqueuses y compris le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, l'érythème polymorphe et le pemphigus) ont été également signalés. La plupart de ces rapports concernent des patients qui prenaient d'autres médicaments pouvant être associés aux réactions bulleuses de la peau et des muqueuses. Il y a aussi eu plusieurs cas chez des patients recevant une monothérapie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions cutanées graves).

Les événements indésirables qui suivent ne sont pas cités dans la liste ci-dessus et les données sont insuffisantes pour appuyer une estimation de leur incidence ou pour établir une relation de cause à effet.

Des rapports d'élévation des taux lors de tests de la fonction hépatique chez des patients prenant du topiramate avec ou sans autres médicaments ont été reçus. On a signalé des cas isolés d'hépatite ou d'insuffisance hépatique survenant chez des patients prenant des médicaments multiples lors du 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 – lymphadénopathie

Peu fréquent – éosinophilie

Affection du système immunitaire

Peu fréquent – hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent – acidose hyperchlorémique

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

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

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 lacrymale, 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

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

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 rapportés chez les enfants)

Peu fréquents – calculs 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 le système des cytochromes P450 (CYP450) (système de métabolisation des médicaments). Des études in vitro indiquent que le topiramate n'inhibe pas l'activité enzymatique des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5. Des études in vitro indiquent que le topiramate est un faible inhibiteur du CYP2C19 et un faible inducteur du CYP3A4. Chez les volontaires en bonne santé, le topiramate n'est généralement pas métabolisé de façon importante ; cependant, le topiramate est métabolisé dans une proportion allant jusqu'à 50 % chez les patients recevant un traitement antiépileptique concomitant par des inducteurs connus d'enzymes métabolisant les médicaments.

L'ajout du topiramate à la prise d'autres médicaments antiépileptiques n'a aucun effet sur leurs concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre, sauf dans le cas de la phénytoïne. Des

augmentations de la concentration plasmatique de la phénytoïne peuvent parfois être observées. Par conséquent, tout patient traité par la phénytoïne présentant des signes cliniques ou des symptômes de toxicité doit faire l'objet d'une surveillance des taux de phénytoïne.

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

Les interactions médicamenteuses, y compris celles avec certains médicaments 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-dessous, sauf indication du contraire, la dose maximale de topiramate administrée était de 200 mg/jour.

Agents antiépileptiques

Les interactions possibles entre le topiramate et les antiépileptiques courants ont été mesurées lors d'études cliniques contrôlées sur la pharmacocinétique chez des patients atteints d'épilepsie. Les effets de ces interactions sur les concentrations plasmatiques sont résumés dans le Tableau 13.

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 jusqu'à 400 mg/jour

* N'est pas administré, mais est un métabolite actif de la carbamazépine

↔ Aucun effet sur les concentrations plasmatiques (changement ≤ 15 %)

** Les concentrations plasmatiques ont augmenté de 25 % chez certains patients, généralement ceux qui recevaient la phénytoïne selon un schéma posologique b.i.d.

↓ Les concentrations plasmatiques ont diminué chez les patients individuels

NÉ Non étudié

Effets du topiramate sur d'autres MAE

L'association du topiramate avec d'autres MAE (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, primidone) n'a pas effet sur leur concentration plasmatique à l'état d'équilibre, sauf chez quelques patients chez qui l'ajout du topiramate à la phénytoïne peut entraîner 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. Une légère augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne à l'état d'équilibre a été observée, principalement

chez les patients recevant la phénytoïne en deux doses fractionnées. La légère augmentation peut être due à la nature saturable de la pharmacocinétique de la phénytoïne et à l'inhibition du métabolisme de la phénytoïne CYP2C19.

L'ajout d'un traitement par le topiramate à la phénytoïne doit être guidé par les résultats cliniques. En général, tel que démontré dans les essais cliniques, les ajustements posologiques ne sont pas nécessaires. Cependant, on devrait surveiller les taux de phénytoïne chez tout patient recevant de la phénytoïne et présentant des signes cliniques ou des symptômes de toxicité. Les effets de ces interactions sur les concentrations plasmatiques sont résumés dans le Tableau 13.

Effets d'autres agents antiépileptiques sur le topiramate

Phénytoïne et carbamazépine

La phénytoïne et la carbamazépine diminuent les concentrations plasmatiques du topiramate. L'ajout ou le retrait de la phénytoïne et/ou de la carbamazépine pendant un traitement d'appoint avec ACH-TOPIRAMATE peut nécessiter un ajustement de la dose d'ACH-TOPIRAMATE. Pour ce faire, on devrait effectuer une titration de la dose jusqu'à l'atteinte de l'effet clinique.

Acide valproïque

L'ajout ou le retrait de l'acide valproïque ne provoque pas de changements cliniquement significatifs des concentrations plasmatiques du topiramate, et, par conséquent, ne requiert aucun ajustement posologique d'ACH-TOPIRAMATE. Les effets de ces interactions sont résumés dans le Tableau 13.

On a signalé de rares cas d'encéphalopathie avec ou sans hyperammoniémie dans les rapports de pharmacovigilance chez des patients recevant du topiramate en monothérapie ou en concomitance avec de l'acide valproïque ou d'autres agents antiépileptiques. La plupart des cas impliquaient 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. La prudence est donc de mise lorsque la polythérapie est nécessaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hyperammoniémie et Encéphalopathie et 8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché).

L'administration concomitante de topiramate et d'acide valproïque a été également associée à une hypothermie (avec ou sans hyperammoniémie) chez des patients ayant toléré l'un ou l'autre de ces médicaments en monothérapie. Il pourrait être indiqué de faire preuve de prudence en examinant les taux sanguins d'ammoniaque des patients chez lesquels on a signalé la survenue d'une hypothermie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hypothermie associée à l'utilisation concomitante d'acide valproïque).

Autres interactions médicamenteuses:

Digoxine : Dans une étude à dose unique, l'ASC de la concentration sérique de digoxine a diminué de 12 % en raison de l'administration concomitante de topiramate (200 mg/jour). Aucune étude à doses multiples n'a été menée. Lorsqu'ACH-TOPIRAMATE est ajouté ou interrompu chez des patients traités par la digoxine, on doit porter une attention particulière et systématiquement surveiller les taux sériques de digoxine.

Dépresseurs du SNC : L'administration concomitante de topiramate et d'alcool ou d'autres agents dépresseurs du SNC n'a pas été évaluée dans le cadre d'études cliniques. L'utilisation

d'ACH-TOPIRAMATE en concomitance avec l'alcool ou d'autres agents déprimeurs du SNC n'est pas recommandée.

Contraceptifs:

Topiramate (50-200 mg/jour) chez des volontaires en bonne santé

Dans une étude sur les interactions pharmacocinétiques menée auprès de volontaires sains, les sujets ont été stratifiés en groupes d'obèses versus non obèses (n=12 versus n=12). On a administré aux sujets des deux groupes un produit contraceptif oral renfermant 1 mg de noréthindrone et 35 µg d'éthinylestradiol en concomitance avec du topiramate (50 à 200 mg/jour), en l'absence de tout autre médicament. Pour ce qui est de la composante éthinylestradiol, tant les sujets obèses que les sujets non obèses ont démontré des diminutions de l'ASC et de la Cmax moyennes avec la dose de 200 mg/jour, (-10,7 % et -9,4 % versus -15,2 % et -11,3 %, respectivement) qui n'étaient pas statistiquement significatives. Les changements chez les sujets individuels variaient de diminutions d'environ 35 % à 90 % chez cinq individus à des augmentations d'approximativement 35 % à 60 % chez trois individus. Aux doses de 50 et 100 mg/jour de topiramate, des changements similaires de l'ASC et de la Cmax moyennes ont été observés chez les volontaires non obèses. La signification clinique de ces changements n'est pas connue. Quant à la composante de noréthindrone, seul le groupe de sujets non obèses a affiché une diminution (-11,8 %). Compte tenu des baisses reliées à la dose de la composante éthinylestradiol chez les patients épileptiques recevant du topiramate en tant que traitement d'appoint (ci-après), et le fait que la dose recommandée peut atteindre 400 mg/jour, il est possible qu'on observe des diminutions plus importantes aux doses supérieures à 200 mg/jour en monothérapie.

Le topiramate en tant que traitement d'appoint en association avec de l'acide valproïque chez des patientes épileptiques

Dans une étude sur les interactions pharmacocinétiques, des patientes épileptiques ont reçu du topiramate en tant que traitement d'appoint en association avec de l'acide valproïque et un produit contraceptif oral renfermant de la noréthindrone (1 mg) et de l'éthinylestradiol (35 µg). Lors de cette étude, le topiramate n'a pas eu d'effet significatif sur la clairance de la noréthindrone administrée par voie orale. Les taux sériques de la composante œstrogène ont diminué par 18 %, 21 % et 30 % avec des doses quotidiennes respectives de 200, 400 et 800 mg de topiramate. Peu de données existent concernant l'interaction entre l'acide valproïque et les contraceptifs oraux.

En vue des résultats des deux études ci-dessus, l'efficacité des contraceptifs oraux à faible dosage (p. ex. 20 µg) peut se trouver réduite, tant dans le cas d'une monothérapie par topiramate que dans le cas de son utilisation comme traitement d'appoint. Pour ce qui est des doses de topiramate pouvant atteindre 200 mg/jour, y compris la dose de 100 mg/jour recommandée pour la prophylaxie de la migraine, la diminution moyenne de l'exposition à la noréthindrone et à l'éthinylestradiol attribuable au traitement par topiramate n'est pas significative, bien que des variations marquées soient possibles chez les patientes individuelles. Lorsque le traitement antiépileptique requiert des posologies supérieures à 200 mg/jour, on doit s'attendre à des diminutions significatives de l'exposition à l'éthinylestradiol liées à la dose. Les patientes recevant des doses de topiramate supérieures à 200 mg/jour devraient prendre des contraceptifs oraux qui renferment au moins 30 µg d'estrogène.

La possibilité d'une efficacité contraceptive réduite et de saignements intermenstruels accrus doit être prise en compte chez les patientes prenant un contraceptif œstroprogestatif oral en même temps qu'ACH-TOPIRAMATE. On devrait demander aux patientes prenant des

contraceptifs contenant un œstrogène ou un progestatif de signaler tout changement au niveau de leurs saignements menstruels. L'efficacité contraceptive peut se trouver réduite même en l'absence de saignements intermenstruels.

Hydrochlorothiazide (HCTZ) : Une étude d'interaction médicamenteuse menée en groupes parallèles auprès de volontaires en bonne santé (12 hommes, 11 femmes) évaluait la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du diurétique HCTZ (25 mg toutes les 24 heures) et du topiramate (96 mg toutes les 12 heures) lorsque administrés seuls ou en concomitance. Les résultats de cette étude indiquent que la C_{max} moyenne du topiramate a augmenté de 27 % et que l'ASC moyenne a augmenté de 29% lorsqu'on a ajouté l'HCTZ au topiramate. La signification clinique de cette variation statistiquement significative est inconnue. Or, l'utilisation concomitante de topiramate et d'HCTZ pourrait nécessiter un ajustement à la baisse de la dose de topiramate. La pharmacocinétique du HCTZ à l'état d'équilibre n'a pas été influencée de façon significative par l'administration concomitante du topiramate. De plus, des baisses plus marquées du potassium sérique ont été observées lors du traitement en concomitance que lorsque l'un ou l'autre des médicaments était administré seul, autant en termes de pourcentages de patients avec des valeurs de potassium sérique de < 3,6 mEq/L à la fin de chaque période de traitement [61 % (14/23) avec le traitement concomitant versus 27 % (3/11) avec le topiramate seul versus 25 % (3/12) avec l'HCTZ seul] et en variation moyenne par rapport aux valeurs au début de l'étude (environ -0,60 mEq/L pour le traitement en concomitance versus -0,25 mEq/L pour le topiramate seul versus -0,12 mEq/L pour l'HCTZ seul). Un des sujets hypokaliémiques traité 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 de taux de potassium plasmatique. Voir également 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Baisse du taux de potassium sérique lors de la coadministration d'hydrochlorothiazide (HCTZ).

Metformine : Une étude d'interaction médicament-médicament menée chez 18 volontaires sains, âgés entre 18 et 37 ans, a évalué la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la metformine et du topiramate dans le plasma lorsque la metformine (500 mg b.i.d.) était administrée seule et lorsque la metformine et le topiramate (50, 75 et 100 mg) étaient administrés simultanément pendant six jours consécutifs. Les résultats de cette étude indiquaient que la C_{max} et l'ASC_{0-12h} moyennes de la metformine augmentaient de 18 % et 25 %, respectivement, tandis que la clairance plasmatique apparente (CL/F) diminuait de 20 % lorsque la metformine était coadministrée avec le topiramate (en doses croissantes atteignant 100 mg b.i.d.). Le topiramate n'a eu aucun effet sur le T_{max} de la metformine. Les effets de doses plus élevées de topiramate (> 100 mg b.i.d.) sur la metformine ne sont pas connus. La signification clinique de l'effet du topiramate sur la pharmacocinétique de la metformine est incertaine. La clairance plasmatique du topiramate semble être réduite quand il est administré avec la metformine. L'étendu du changement de la clairance est inconnu. La signification clinique de l'effet de la metformine sur la pharmacocinétique du topiramate est incertaine. Lorsqu'ACH-TOPIRAMATE est ajouté ou interrompu chez des patients traités par la metformine, on doit porter une attention particulière à leur surveillance systématique pour assurer un contrôle adéquat de leur état diabétique.

Glyburide : Une étude d'interaction médicament-médicament a été menée chez 28 patients atteints de diabète de type 2, âgés de 38-68 ans et ayant un IMC de 25-40 kg/m², pour évaluer la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du glyburide et du topiramate dans le plasma alors que le glyburide (5 mg/jour) était administré en monothérapie et ou en concomitance avec le topiramate (150 mg/jour) pendant 48 jours consécutifs. On a observé une réduction statistiquement significative de l'exposition systémique au glyburide lorsque celui-ci était

combiné au topiramate, telle que la C_{max} et l'ASC₂₄ moyennes ont diminué de 22 % et 25 %, respectivement, tandis que la CL/F moyenne augmentait 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 n'a pas été affectée par l'administration concomitante du glyburide. La signification clinique de l'effet du glyburide sur la pharmacocinétique du topiramate est incertaine. Des baisses de légères à modérées du bicarbonate sérique sans acidose métabolique ont été associées à l'ajout du topiramate (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidose métabolique). Les effets de doses plus élevées de topiramate (> 150 mg/jour) sur le glyburide sont inconnus. Lorsque le topiramate est ajouté au traitement par le glyburide ou que le glyburide est ajouté au traitement par le topiramate, on doit porter une attention particulière à la surveillance systématique des patients pour assurer un contrôle adéquat de leur état diabétique.

Pioglitazone : Une étude d'interaction médicament-médicament menée chez des volontaires en bonne santé (26 hommes, 26 femmes) a évalué la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du topiramate et de l'agent antidiabétique, pioglitazone, lorsque administré en monothérapie et en concomitance. Les paramètres pharmacocinétiques du topiramate sont demeurés inchangés; l'ASC moyenne de la pioglitazone a diminué de 15 %, et la C_{max} moyenne a augmenté de façon non significative de 10 %, mais certains des sujets présentaient des augmentations marquées et trois des quatre valeurs les plus élevées ont été relevées chez des hommes. De plus, chacun des métabolites actifs, hydroxylé et cétonique, présentait une baisse moyenne de la C_{max} et de l'ASC (environ 15 % pour le métabolite hydroxylé et 60 % pour le métabolite cétonique). La signification clinique de ces observations n'est pas connue. Lorsqu'on ajoute ACH-TOPIRAMATE à un traitement par la pioglitazone ou lorsque la pioglitazone est ajoutée au traitement par ACH-TOPIRAMATE, on doit porter une attention particulière à la surveillance systématique des patients pour assurer un contrôle adéquat de leur état diabétique.

Lithium :

Volontaires en bonne santé :

Une étude d'interaction médicament-médicament menée chez douze volontaires en bonne santé, âgés de 20 à 40 ans, a évalué la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du lithium dans le plasma lorsque le lithium (300 mg q8h) était administré pendant 14 jours et que le topiramate (en doses croissantes atteignant 100 mg q12h) était administré en concomitance pendant les six derniers jours. Selon l'analyse des données des douze sujets, l'exposition systémique au lithium a réduit de façon statistiquement significative en présence de topiramate, à tel point que la C_{max} et l'ASC_{0-8h} ont diminué de 20 % et 18 %, respectivement, tandis que la CL/F et la CL_R moyennes augmentaient de 36 % et 12 %, respectivement. On n'a pu mesurer les creux des concentrations du lithium chez un des sujets au Jour 14, ce qui pourrait être indicateur d'une dose oubliée. En excluant ce sujet des analyses, l'exposition systémique au lithium était légèrement réduite en présence du topiramate (12 % pour la C_{max} , 10 % pour l'ASC₀₋₈) tandis que la CL/F et la CL_R moyennes augmentaient de 11 % et 16 %, respectivement. La signification clinique de l'effet du topiramate sur la pharmacocinétique du lithium est incertaine. Les effets de doses plus élevées de topiramate (> 200 mg/jour) sur la pharmacocinétique du lithium demeurent inconnus.

Patients atteints d'un trouble bipolaire

Une étude d'interaction médicament-médicament a été menée chez 31 patients atteints de différents types de troubles bipolaires, âgés de 20-60 ans, pour évaluer la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du lithium et du topiramate lorsqu'administrés en concomitance. Les sujets ont été randomisés de façon à recevoir soit de faibles doses de topiramate atteignant 200 mg/jour

ou de fortes doses de topiramate atteignant 600 mg/jour. Les profils pharmacocinétiques du lithium ont été mesurés après 1 semaine et 3 semaines d'administration continue de lithium. La pharmacocinétique du lithium est demeurée inchangée pendant le traitement par le topiramate à des doses allant jusqu'à 200 mg/jour, ainsi qu'au cours d'un traitement par topiramate à court terme (une semaine) à des doses atteignant 600 mg/jour. À la suite d'un traitement par le topiramate à des doses atteignant 600 mg/jour pendant trois semaines, on a observé une augmentation statistiquement significative de l'exposition systémique au lithium (environ 27 % pour la C_{max} et l'ASC). L'exposition au topiramate était semblable dans les deux groupes, faibles doses et fortes doses, après une semaine et trois semaines de traitement continu en présence de lithium. Les effets de doses plus élevées de topiramate (> 600 mg/jour) sur le lithium n'ont pas fait l'objet d'études et demeurent inconnus. On doit surveiller les taux de lithium lorsque le lithium est coadministré avec le topiramate et les ajustements de doses pour le lithium devraient être basés sur le taux de lithium, ainsi que sur l'évolution clinique du patient.

Rispéridone :

Volontaires en bonne santé :

Une étude d'interaction médicament-médicament a été menée chez 12 volontaires en bonne santé (6 hommes, 6 femmes), âgés de 28-40 ans, portant sur l'administration d'une dose unique de rispéridone (2 mg) et de doses multiples de topiramate (selon un schéma de titration atteignant 200 mg/jour). En présence de topiramate, l'exposition systémique à la fraction active totale (rispéridone + 9-hydroxy-rispéridone) était réduite de telle façon que l'ASC_{0-∞} moyenne avait diminuée de 11% et que la C_{max} affichait une réduction statistiquement significative (18 %). En présence du topiramate, l'exposition systémique au rispéridone était réduite de façon statistiquement significative, présentant des C_{max} et ASC_{0-∞} moyennes réduites de 29 % et 23 %, respectivement. La pharmacocinétique de la 9-hydroxy-rispéridone est demeurée inchangée. Les effets d'une dose unique (2 mg/jour) de rispéridone sur la pharmacocinétique de doses multiples de topiramate n'ont pas été étudiés. Par conséquent, les patients recevant de la rispéridone en association avec le topiramate devraient être surveillés de près pour suivre la réponse clinique à la rispéridone.

Patients atteints d'un trouble bipolaire

Une étude d'interaction médicament-médicament a été menée chez 52 patients atteints de différents types de troubles bipolaires (24 hommes, 28 femmes), âgés de 19-56 ans, pour évaluer la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la rispéridone et du topiramate lorsqu'administrés en concomitance. Les sujets admissibles ont été stabilisés avec une dose de rispéridone variant de 1-6 mg/jour pour deux à trois semaines. Ensuite, le topiramate a été initié en doses croissantes atteignant 100, 250 et 400 mg/jour, en association avec la rispéridone pendant jusqu'à six semaines. On a ensuite diminué la dose de rispéridone jusqu'à l'arrêt complet sur une période de quatre semaines, tout en poursuivant l'administration du 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'ASC₁₂ et 13 % et 34 % pour la C_{max} aux doses de 250 et 400 mg/jour, respectivement). Des modifications minimales ont été signalées au niveau de la pharmacocinétique de la fraction active totale (rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone) et de la 9-hydroxy-rispéridone. L'exposition systémique au topiramate était légèrement réduite (12,5 % pour la C_{max} moyenne et 11 % pour l'ASC₁₂ moyenne) en présence de rispéridone, ce qui s'est révélé statistiquement significatif. Aucun changement cliniquement significatif n'a été observé quant à l'exposition systémique à la fraction active totale de la rispéridone ou au topiramate. Les effets de plus fortes doses de topiramate (>400 mg/jour) sont inconnus. Les patients atteints de trouble bipolaire recevant de la rispéridone en association avec le topiramate devraient être surveillés de près pour suivre la réponse clinique à la rispéridone.

Halopéridol : La pharmacocinétique d'une dose unique de l'antipsychotique halopéridol (5 mg) n'a eu aucun effet chez 13 adultes sains (6 hommes, 7 femmes) à qui on a administré des doses multiples de topiramate (200 mg/jour).

Venlafaxine : Une étude d'interaction médicament-médicament a été menée chez 26 volontaires en bonne santé (16 hommes/10 femmes, âgés 18-40 ans, avec un IMC variant de 25 à 30 kg/m²) pour évaluer l'interaction entre la venlafaxine et le topiramate. Les sujets ont reçu une dose unique de 150 mg de venlafaxine à libération prolongée et des doses multiples de topiramate selon un schéma de titration atteignant 150 mg/jour. Les paramètres pharmacocinétiques de la dose unique de venlafaxine n'ont pas été affectés par le traitement par le topiramate. Tandis que la C_{max}, l'ASC_∞ et la CL/F du métabolite actif, O-desméthyl-venlafaxine, demeuraient inchangées, la clairance rénale du métabolite a augmenté de 53 % pendant le traitement avec le topiramate. Ces augmentations de l'excrétion urinaire de l'O-desméthyl-venlafaxine, observées pendant le traitement avec le topiramate, n'ont eu aucun effet sur l'exposition systémique. La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du topiramate n'a pas été affectée par l'administration répétée d'une dose quotidienne de venlafaxine pendant cinq jours. Les effets de plus fortes doses de topiramate (>150 mg/jour) sur la pharmacocinétique de la venlafaxine et de plus fortes doses de venlafaxine jusqu'à une dose maximale de 375 mg/jour sur la pharmacocinétique du topiramate ne sont pas connus.

Amitriptyline : On a observé une augmentation de 12 % de l'ASC et de la C_{max} pour l'antidépresseur tricyclique amitriptyline (25 mg/jour) chez 18 sujets normaux (9 hommes, 9 femmes) recevant 200 mg/jour de topiramate. Certains sujets ont présenté des changements importants dans les concentrations d'amitriptyline, soit à la hausse ou à la baisse, en présence du topiramate; tout ajustement de la dose de l'amitriptyline devrait être fondé sur la réponse clinique du patient et non en fonction des taux plasmatiques.

Pizotifène : L'administration de doses multiples de topiramate (200 mg/jour) chez 19 volontaires en bonne santé (12 hommes, 7 femmes) a eu peu d'effet sur la pharmacocinétique de l'antihistaminique pizotifène après l'administration de doses quotidiennes de 1,5 mg. On a observé une réduction moyenne de 12 % et 15 %, respectivement, de la C_{max} et de l'ASC du topiramate chez les volontaires (12 hommes et 7 femmes) recevant 200 mg/jour de topiramate et 1,5 mg/jour de pizotifène. Cette variation n'est pas considérée significative sur le plan clinique.

Dihydroergotamine : L'administration de doses multiples de topiramate (200 mg/jour) chez 24 volontaires en bonne santé (12 hommes, 12 femmes) a eu peu d'effet sur la pharmacocinétique d'une dose de 1 mg dihydroergotamine administrée par voie sous-cutanée et, similairement, l'administration sous-cutanée de 1 mg de dihydroergotamine a eu peu d'effet sur la pharmacocinétique d'une dose quotidienne de 200 mg de topiramate.

Sumatriptan : L'administration de doses multiples de topiramate (200 mg/jour) chez 24 volontaires en bonne santé (14 hommes, 10 femmes) a eu peu d'effet sur la pharmacocinétique de doses uniques de sumatriptan, un antimigraineux, administré soit par voie orale (100 mg) soit par voie sous-cutanée (6 mg).

Propranolol : L'administration de doses multiples de topiramate (100, ensuite 200, mg/jour) chez 34 volontaires en bonne santé (17 hommes, 17 femmes) a eu peu d'effet sur la pharmacocinétique du propranolol administré en doses quotidiennes de 160 mg. On a observé une augmentation de 17 % de la C_{max} du métabolite 4-OH-propranolol à 100 mg/jour de topiramate. 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 médicament-médicament a été menée auprès de 28 volontaires en bonne santé (13 hommes /15 femmes, âgés de 18-45 ans et ayant un IMC de 25-35 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 selon un schéma de titration atteignant 150 mg/jour. L'exposition systémique au diltiazem était réduite de façon statistiquement significative pendant le traitement par le topiramate, alors que la C_{max} et l' ASC_{∞} diminuaient de 10 % et 25 %, respectivement, à la suite de l'administration d'une dose unique. On observait une augmentation de la CL/F du diltiazem d'environ 30 %. L'exposition systémique au métabolite actif, désacétyl diltiazem, était réduite de façon statistiquement significative pendant le traitement avec topiramate, alors que la C_{max} et l' ASC_{36} diminuaient de 27 % et 18 %, respectivement. Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique du métabolite actif, N-déméthyl-diltiazem, n'étaient pas affectés par le topiramate. Après l'administration répétée de doses quotidiennes de diltiazem pendant cinq jours, l'exposition systémique au topiramate à l'état d'équilibre était supérieure pendant le traitement par le diltiazem, alors que la C_{max} et l' ASC_{12} augmentaient d'environ 17 % et 20 %, respectivement, et la CL/F diminuait de 16 %. Les effets des doses plus élevées de topiramate (> 150 mg/jour) sur la pharmacocinétique du diltiazem ou ses métabolites n'ont pas été étudiés. Dans l'ensemble, la signification clinique de ces observations demeure incertaine.

Les anticoagulants antagonistes de la vitamine K : Une diminution du temps de prothrombine/rapport international normalisé (TR/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 dans cette étude représente la moitié de la dose quotidienne recommandée. Une étude d'interaction médicament-médicament menée auprès de 47 patients ayant des antécédents de migraine (13 hommes, 34 femmes), âgés de 20-53 ans, a évalué la pharmacocinétique de la flunarizine à l'état d'équilibre alors que le topiramate était administré en concomitance. Les sujets avaient pris de la flunarizine pendant une période d'au moins quatre semaines avant le début de l'étude. Un des sous-groupes a reçu de la flunarizine seule (5 mg toutes les 24 heures) pendant 81 jours, et un deuxième sous-groupe a reçu de la flunarizine (5 mg toutes les 24 heures) pendant 81 jours en concomitance avec du topiramate (selon un schéma de titration atteignant 50 mg/jour et, par la suite, 100 mg/jour) à partir du Jour 4 jusqu'à la dose du matin du Jour 82.

La C_{max} moyenne de la flunarizine a diminué de 22 % avec l'administration concomitante du topiramate à raison de 50 mg/jour. Lors du traitement concomitant avec le topiramate à des doses de 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 pour la flunarizine était semblable avec l'administration concomitante du topiramate à 50 mg/jour et augmentait de 16 % avec des doses de 100 mg/jour de topiramate par rapport au traitement par la flunarizine seule. La CL/F moyenne de la flunarizine n'était pas affectée par l'administration de topiramate. L'exposition

systémique au topiramate (C_{\max} et ASC_{0-12}) a doublé lorsque la dose de topiramate a augmenté de 50 mg/jour à 100 mg/jour. La CL/F moyenne était comparable pendant l'administration des deux doses et elle était conforme aux estimations préalablement observées auprès de volontaires en bonne santé. Il est peu probable que ces changements aient une quelconque signification clinique. Cependant, il n'existe aucune donnée sur les effets de doses plus élevées de topiramate sur les concentrations de flunarizine. Il n'existe pas non plus de données sur l'interaction du topiramate et de la flunarizine chez des patients avec des antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie.

Agents favorisant la néphrolithiase : ACH-TOPIRAMATE, lorsqu'utilisé en concomitance avec d'autres agents favorisant la néphrolithiase, tels que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, ex. acétazolamide, peut accroître le risque de néphrolithiase. Lors de la prise d'ACH-TOPIRAMATE, on doit éviter de tels agents puisqu'ils peuvent créer un environnement physiologique qui augmente le risque de formation de calculs rénaux (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

9.5 Interactions médicament-aliment

La prise d'aliments n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la biodisponibilité du topiramate.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-laboratoire

On n'a observé aucune interaction du topiramate avec les tests de laboratoires les plus courants.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mécanisme précis par lequel le topiramate exerce ses effets anticonvulsivants et prophylactiques de la migraine n'est pas connu.

10.2 Pharmacodynamique

Le topiramate est un nouvel agent classé en tant que monosaccharide avec substitution de sulfamate. Trois des propriétés pharmacologiques du topiramate sembleraient 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, ce qui serait indicateur d'un blocage état-dépendant des canaux sodiques sensibles au voltage.

Deuxièmement, le topiramate augmente, de façon marquée, l'activité du GABA au niveau de certains types de récepteurs GABA. Puisque le profil antiépileptique du topiramate diffère de façon marquée de celui des benzodiazépines, il pourrait moduler un sous-type de récepteurs de GABA_A. Troisièmement, le topiramate inhibe la capacité du kaïnate à activer le sous-type kaïnate/AMPA des récepteurs d'acides aminés excitateurs (glutamates) mais n'a pas d'effet apparent sur l'activité du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au niveau de sous-type NMDA de ces récepteurs. Ces effets du topiramate dépendaient de la concentration lorsque celle-ci était comprise entre 1 et 200 μM , avec une activité minimale observée entre 1 et 10 μM .

De plus, le topiramate inhibe certaines isoenzymes de l'anhydrase carbonique. Cet effet pharmacologique est beaucoup plus faible que celui de l'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique connu, et n'est pas considéré être une composante importante dans l'activité antiépileptique du topiramate.

Pharmacodynamique préclinique

On a initialement découvert que le topiramate avait un effet anticonvulsivant dans le test de l'électrochoc maximal (MES) chez les souris. Des études ultérieures ont révélé que le topiramate était également hautement efficace dans le test de l'électrochoc maximal chez les rats. Dans les deux espèces, l'activité anticonvulsivante était évidente dans les 30 minutes suivant l'administration orale, atteignant son pic entre 1 et 6 heures après l'administration, et diminuant progressivement par la suite.

L'activité anticonvulsivante du topiramate chez les rongeurs a été davantage évaluée à l'aide de convulsivants chimiques (pentylènetétrazol, bicuculline, picrotoxine, strychnine) utilisés pour induire des convulsions cloniques ou toniques. Le topiramate s'est révélé soit faible ou inactif pour contrer les convulsions induites par des produits chimiques.

Le topiramate s'est révélé efficace pour contrer les convulsions dans des modèles d'épilepsie héréditaire 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 (SER), le topiramate a contré les convulsions motrices cloniques et les crises du type absences, mises en évidence par les tracés d'ÉEG.

La puissance du topiramate dans l'inhibition des convulsions entraînées par le test de l'électrochoc maximal est semblable à celle de la phénytoïne et la carbamazépine, et nettement supérieure à celle du valproate. La DE_{50} orale de 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 sur des souris recevant l'administration concomitante de topiramate et de carbamazépine ou de phénobarbital ont démontré une activité anticonvulsivante synergique, tandis que l'association avec la phénytoïne démontrait une activité anticonvulsivante additive.

Une investigation sur le développement possible d'une tolérance à l'activité anticonvulsivante n'a révélé aucune tolérance chez des rats recevant du topiramate par voie orale pendant 14 jours à des doses équivalentes à deux fois la valeur de la DE_{50} . Lorsque des souris ont reçu, par voie orale, des doses équivalentes à quatre fois la valeur de la DE_{50} , pendant 5 jours, un petit mais significatif degré de tolérance a effectivement été décelé.

On a examiné 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 causer la disparition du réflexe de redressement (LRR) chez soit 3 % (DT_3) ou 50 % (DT_{50}) des souris testées, ou la dose qui rendait 50 % (DT_{50}) des souris ou des rats incapables de rester ambulateurs sur un cylindre ou une bobine en rotation. On a obtenu un indice de protection (IP) en calculant le rapport entre la dose DT_{50} et la dose DE_{50} dans le test de l'électrochoc maximal (ou la dose DT_3 et la dose DE_{97}). Les indices de protection calculés pour le topiramate se comparaient favorablement aux indices obtenus pour les anticonvulsivants de référence, la phénytoïne, la carbamazépine, le

valproate (divalproex), et le phénobarbital, particulièrement chez les rats. Une évaluation des effets aigus chez les chiens a indiqué que l'altération de la fonction du SNC ne survenait qu'avec des doses plusieurs fois supérieures à la dose DE₅₀ dans les tests 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 variant de 10 à 1 000 mg/kg. Les effets liés à la dose chez les souris et les rats comprenaient une baisse de l'activité motrice spontanée, ainsi qu'une baisse de la tonalité osseuse et de l'activité respiratoire. Chez les chiens, un des trois chiens a été victime de vomissements à 100 mg/kg (p.o.) et, à 500 mg/kg (p.o.), un des trois chiens a présenté une activité préconvulsive et un autre a présenté des convulsions. La récupération était complète six heures après l'administration. Lorsqu'administré par voie intraveineuses chez des rats à des doses variant 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 raison de 30 mg/kg (p.o.) ou plus a prolongé la durée du sommeil induit par le pentobarbital de trois à huit fois, dépendamment de la dose. Chez les rats prétraités avec le topiramate à 60 mg/kg ou 200 mg/kg (p.o.) une heure avant l'induction du sommeil par l'éthanol, la durée du sommeil a été prolongée de 38 % et 54 %, respectivement. Lorsque les rats étaient prétraités avec ces doses de topiramate quatre heures avant l'induction du sommeil par l'éthanol, la durée du sommeil n'a pas été prolongée.

Dans les études cardiovasculaires, lorsqu'administré par voie intraveineuse à des chiens anesthésiés à des doses atteignant jusqu'à 10 mg/kg, le topiramate a provoqué une légère augmentation de la tension artérielle, liée à la dose, qui était associée à une légère diminution du rythme cardiaque. On n'a observé aucun effet sur les mesures électrocardiographiques à ces doses. Lorsque le topiramate était administré à des rats spontanément hypertendus à des doses de 30 mg/kg i.p. et de 100 mg/kg p.o., il a provoqué une réponse biphasique de la tension artérielle moyenne; une augmentation passagère initiale a été suivie d'une baisse légère de la tension artérielle qui a persisté pendant une douzaine d'heures. Le topiramate, à des concentrations allant jusqu'à 10 µM, n'a pas élicité d'effets significatifs, d'un point de vue biologique, sur le flux coronarien, la force de contraction ou le débit dans le cœur de cobaye isolé.

Lors d'études gastro-intestinales, le topiramate à des concentrations atteignant jusqu'à 100 µM n'a pas eu d'effet sur la sécrétion d'acide gastrique basale ou stimulée par la pentagastrine dans le test de l'estomac de souris isolé. Le topiramate a faiblement inhibé la sécrétion d'acide gastrique chez les rats et les chiens.

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

10.3 Pharmacocinétique

Les concentrations plasmatiques du topiramate varient peu d'un sujet à l'autre, donc sa pharmacocinétique est prévisible. La pharmacocinétique du topiramate est linéaire; la clairance plasmatique demeure constante et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique augmente de façon proportionnelle à la dose avec des doses orales uniques de 100 à 400 mg administrées à des sujets en bonne santé. Les patients dont la fonction rénale est normale peuvent prendre de quatre à huit jours pour atteindre un l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. La C_{max} moyenne suite à de multiples doses orales de 100 mg deux fois par jour administrées à des sujets en bonne santé était de 6,76 µg/mL. Les demi-vies d'élimination plasmatique moyennes après l'administration de doses multiples de 50 mg et 100 mg de topiramate q12h était d'environ 21 heures. La demi-vie d'élimination n'a pas changé de façon significative quand on est passé des doses uniques aux doses multiples.

Lors d'essais bien contrôlés sur le topiramate en tant que traitement d'appoint, on n'a démontré aucun rapport entre les concentrations plasmatiques minimales et son efficacité clinique. Il n'est pas nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques du topiramate pour optimiser le traitement par ACH-TOPIRAMATE.

Aucun signe de tolérance, exigeant une augmentation de la dose, n'a été observé chez les patients au cours d'une période d'utilisation de cinq ans. L'administration concomitante de multiples doses de topiramate, 100 à 400 mg q12h, et de phénytoïne ou de carbamazépine entraîne des augmentations proportionnelles à la dose des concentrations plasmatiques de topiramate.

Absorption : Le topiramate est absorbé rapidement et efficacement. Après l'administration orale de 100 mg de topiramate à des sujets en bonne santé, une concentration plasmatique de pointe moyenne (C_{max}) de 1,5 µg/mL a été atteinte en deux à trois heures (T_{max}). L'étendue moyenne de l'absorption d'une dose orale de 100 mg de topiramate marqué au ¹⁴C était d'au moins 81 % selon la radioactivité récupérée dans l'urine.

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

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

Le volume de distribution était inversement proportionnel à la dose. Le volume apparent de distribution moyen était de 0,80 à 0,55 L/kg pour des doses uniques variant de 100 à 1 200 mg.

Métabolisme : Le topiramate n'est pas métabolisé de manière significative (≈ 20%) chez les volontaires en bonne santé. Il est métabolisé jusqu'à 50 % chez les patients suivant une thérapie antiépileptique concomitante avec des inducteurs connus des enzymes métabolisant les médicaments. Six métabolites formés par hydroxylation, hydrolyse et glucuronidation ont été isolés, caractérisés et identifiés dans le plasma, l'urine et les selles des humains. Chaque métabolite représente moins de 3 % de la radioactivité totale excrétée à la suite de l'administration de topiramate marqué au ¹⁴C.

Deux métabolites qui conservaient la plus grande partie de la structure du topiramate ont été testés et ont révélé une activité pharmacologique faible ou nulle.

Élimination : Chez les humains, la principale voie de l'élimination du topiramate inchangé et de ses métabolites est le rein (au moins 81 % de la dose). Environ 66 % de la 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 50 mg et 100 mg de topiramate, selon une posologie q12h, était d'environ 18 mL/min et 17 mL/min, respectivement. Certaines données indiquent une réabsorption du topiramate dans les tubules rénaux. Cette hypothèse est appuyée par des études réalisées chez le rat alors que le topiramate était coadministré avec du probénécide et qu'une augmentation significative de la clairance rénale du topiramate a été observée. Cette interaction n'a pas été évaluée chez les humains. Dans l'ensemble, la clairance plasmatique (CL/F) après administration orale se situe aux alentours de 20 à 30 mL/min chez les humains.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Les paramètres pharmacocinétiques du topiramate ont été évalués chez des patients âgés de 4 à 17 ans recevant également un ou deux autres MAE. Les profils pharmacocinétiques ont été établis après une semaine à des doses de 1, 3, et 9 mg/kg/jour. Comme chez les adultes, la pharmacocinétique du topiramate était linéaire; la clairance était indépendante de la dose et les concentrations plasmatiques augmentaient de façon proportionnelle à la dose. Comparativement aux patients épileptiques adultes, la clairance moyenne du topiramate est approximativement 50 % plus élevée chez les patients pédiatriques. On s'attend à ce que les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre, pour la même dose par kg de poids corporel, soient environ 33 % plus faibles chez les enfants que chez les adultes. Comme chez les adultes, les MAE des enzymes hépatiques réduisent la concentration plasmatique du topiramate.
- **Personnes âgées** : La clairance plasmatique du topiramate demeure inchangée chez les personnes âgées qui ne présentent pas de maladie rénale sous-jacente.
- **Sexe** : Bien qu'on n'ait pas réalisé d'études 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 réalisé d'études 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 de topiramate.
- **Âge** : Bien qu'on n'ait pas réalisé d'études 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** : Les paramètres pharmacocinétiques d'une seule dose orale de 100 mg du topiramate ont fait l'objet d'une évaluation chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (n = 5) et six sujets sains parmi lesquels cinq ont été appariés sur le plan démographique aux cinq sujets atteints d'insuffisance hépatique. Les concentrations plasmatiques de topiramate dans le groupe de patients atteints d'insuffisance hépatique ont augmenté (C_{\max} : 28,9 % et $ASC_{(0-\infty)}$: 29,2 %) par rapport à celles des sujets sains, et ce en raison d'une réduction approximative de 26 % de la clairance plasmatique du topiramate oral. La réduction de la clairance (CL/F) plasmatique du topiramate oral était principalement attribuable à une réduction de 49 % de la clairance

rénale. La raison de cette réduction de la clairance rénale chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique est inconnue. ACH-TOPIRAMATE doit donc être administré avec prudence chez les insuffisants hépatiques (voir 4.2 POSOLOGIE ET POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints de maladie hépatique).

- Insuffisance rénale : Les paramètres pharmacocinétiques d'une seule dose orale de 100 mg de topiramate ont fait l'objet d'une évaluation chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (sept patients par groupe) et d'une comparaison à sept sujets appariés sur le plan démographique qui présentaient une fonction rénale normale. Par rapport à celle des sujets normaux, la clairance plasmatique (CL/F) globale du topiramate oral a diminué respectivement de 42 % et de 54 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et grave. Les valeurs respectives de la clairance rénale ont diminué de 54 % et de 77 %. Ainsi, les valeurs de l'exposition plasmatique moyenne (ASC) chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale modérée et grave ont augmenté respectivement par un facteur de 1,9 et de 2,2. Dans l'ensemble, on peut prévoir des ASC de topiramate plasmatique à l'état d'équilibre plus élevées à une dose donnée chez des insuffisants rénaux que chez des patients dont la fonction rénale est normale. De plus, le délai nécessaire avant d'atteindre l'état d'équilibre sera plus long chez les insuffisants rénaux pour chaque dose. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et grave, on recommande de prescrire la moitié des doses d'instauration et d'entretien habituelles (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et 4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints d'insuffisance rénale).
- Hémodialyse : Le topiramate est efficacement éliminé du plasma par hémodialyse (voir 4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients sous hémodialyse).

Pharmacocinétique préclinique

Des études menées sur des rats et des chiens avec le topiramate marqué au ¹⁴C démontre que le topiramate est rapidement et efficacement absorbé suivant l'administration orale et que le topiramate sous forme inchangée constitue 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 du plasma (9 % à 17 %) chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe, mais il semble y avoir un site de faible capacité de fixation de ce médicament au niveau des érythrocytes dans toutes les espèces étudiées. Les études menées chez les rats montrent que suivant l'administration orale de topiramate marqué au ¹⁴C, la radioactivité totale ne s'accumule dans aucun tissu. Le topiramate a traversé la barrière hématoencéphalique, avec des concentrations de radioactivité totale dans les tissus cérébraux correspondant à environ 40 % des concentrations plasmatiques, 6 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, principalement l'hydroxylation ou l'hydrolyse des groupes isopropylidène et la conjugaison ultérieure, étaient qualitativement similaires dans toutes les espèces étudiées.

La principale voie d'élimination du topiramate sous forme inchangée et de ses métabolites, dans toutes les espèces étudiées, 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 courtes.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés ACH-TOPIRAMATE devraient être entreposés dans des contenants hermétiquement fermés à 15 °C à 30 °C. Garder à l'abri de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

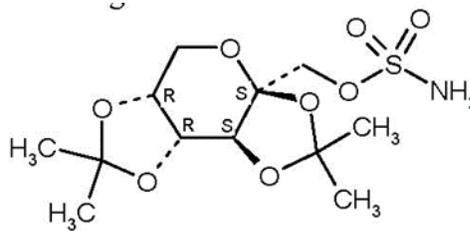
Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre :	topiramate
Nom chimique :	sulfamate de 2,3:4,5-bis-O-(1-méthyléthylidène)-β-D-fructopyranose
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₁₂ H ₂₁ NO ₈ S; 339,36 g/mol
Formule développée :	



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

ÉPILEPSIE

Essais contrôlés sur la monothérapie

L'efficacité du topiramate en monothérapie chez les adultes et les enfants âgés de 6 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 menée 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'épilepsie récurrente diagnostiquée alors qu'ils ne prenaient aucun MAE. Les patients qui avaient eu 1 ou 2 crises bien documentées au cours des 3 mois de la phase rétrospective au début de l'essai ont été admis à l'essai et ont reçu 25 mg/jour de topiramate pendant 7 jours en mode étude ouverte. Tout traitement antiépileptique employé de façon temporaire ou en cas d'urgence était interrompu avant la randomisation. Après cette phase, les patients ont été randomisés de façon à recevoir soit 50 mg/jour, soit 400 mg/jour de topiramate. Les patients sont demeurés dans la phase à double insu jusqu'à ce qu'ils aient présenté une première crise épileptique à début focal ou crise tonico-clonique généralisée, jusqu'à la fin de la phase à double insu 6 mois après la randomisation du dernier sujet ou jusqu'au retrait pour des raisons spécifiées au protocole. L'évaluation principale d'efficacité visait à comparer les deux groupes recevant le topiramate quant au temps écoulé avant la survenue d'une crise épileptique à début focal ou d'une crise tonico-clonique généralisée au cours de la phase à double insu. Des comparaisons sur la courbe de survie de Kaplan-Meier entre le temps écoulé avant la première crise favorisait le groupe recevant 400 mg/jour de topiramate par rapport au groupe recevant 50 mg/jour de topiramate ($p=0,0002$, test Mantel-Haenzel). La séparation entre les deux groupes, favorisant le groupe à dose plus élevée, s'est produite au début de la phase de titration de la dose et était statistiquement significative à partir de 2 semaines après la randomisation ($p=0,046$), alors que, en suivant le schéma de titration hebdomadaire, les sujets dans le groupe à dose plus élevée avaient atteint une dose maximale de 100 mg/jour de topiramate. Le groupe à dose élevée a également été supérieur au groupe à dose plus faible en ce qui concerne la proportion de sujets qui n'ont pas eu de crises épileptiques, d'après les estimations Kaplan-Meier, pendant au moins 6 mois de traitement (82,9 % vs 71,4 %; $p=0,005$), et au moins 1 an de traitement (75,7 % vs 58,8 %; $p=0,001$). Le rapport des taux de risque pour le temps écoulé avant l'apparition de la première crise épileptique était de 0,516 (intervalle de confiance à 95 %, 0,364 à 0,733). Les effets de traitement en ce qui concerne le temps écoulé avant l'apparition de la première crise concordaient entre les différents sous-groupes de sujets définis selon l'âge, le sexe, la région géographique, le poids corporel au début de l'essai, le type de crise au début de l'essai, le temps écoulé depuis le diagnostic et l'emploi d'antiépileptiques au début de l'essai.

Essais contrôlés sur le traitement d'appoint chez des adultes présentant des crises épileptiques à début focal

L'efficacité du topiramate en tant que traitement d'appoint chez des adultes présentant des crises partielles réfractaires, avec ou sans crises généralisées secondaires, a été établie dans six études multicentriques, randomisées, à double insu et contrôlées par placebo auprès de patients externes. Les patients des six études étaient autorisés à prendre un maximum de deux

MAE en plus du traitement par le topiramate (doses cibles de 200, 400, 600, 800, ou 1 000 mg/jour) ou placebo.

Dans toutes ces études, la principale mesure d'efficacité était la baisse de fréquence des crises par rapport à la fréquence initiale pendant toute la phase à double insu; le taux des répondeurs (patients présentant une baisse d'au moins 50 % de la fréquence des crises) a également été calculé. Les pourcentages des baisses médianes de la fréquence des crises et des taux de répondeurs par groupe de traitement pour chaque étude sont présentés dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Pourcentages des baisses médianes de la fréquence des crises et des taux de répondeurs dans six essais à double insu, contrôlés par placebo, sur le traitement d'appoint auprès d'adultes présentant des crises partielles réfractaires

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

Comparaisons avec le placebo: ^a p > 0,05; ^b p < 0,05; ^c p ≤ 0,01; ^d p ≤ 0,001

Parmi les six essais d'efficacité chez les adultes, 232 des 527 patients recevant du topiramate (44 %) ont répondu au traitement avec une baisse d'au moins 50% des crises pendant la phase à double insu; par comparaison, seulement 25 des 216 patients traités par placebo (12 %) ont montré le même niveau de réponse. Quand la réponse au traitement a été définie de façon plus rigoureuse en tant que baisse de 75 % ou plus pendant le traitement à double insu par rapport à la fréquence en début d'essai, 111 des 527 patients recevant du topiramate (21 %) dans les groupes de 200 à 1 000 mg/jour, mais seulement 8 des 216 patients recevant le placebo (4 %), ont montré ce niveau d'efficacité. De plus, 24 (5 %) des patients traités par le topiramate n'ont plus eu de crises, par rapport à 0 % dans le groupe traité par placebo (p ≤ 0,01). Aux posologies cibles de 400 mg/jour et plus, le pourcentage de répondeurs au traitement était statistiquement plus élevé pour les patients recevant du topiramate que ceux traités par placebo.

Les analyses regroupées des taux de crises épileptiques généralisées secondaires pour tous les patients présentant ce type de crises pendant les études montrent des baisses statistiquement significatives dans les groupes recevant du topiramate à comparer aux groupes traités par placebo. Le pourcentage de baisse médiane de la fréquence des crises épileptiques généralisées était de 57 % pour les patients recevant du topiramate par rapport à -4 % pour les sujets recevant un placebo. Parmi les patients traités avec topiramate, 109 (55 %) des 198 patients ont présenté une baisse d'au moins 50 % de la fréquence des crises généralisées par comparaison avec 24 (27 %) des 88 recevant le placebo.

Dans les essais cliniques originaux, le schéma de titration de la dose était de 100 mg/jour pour la première semaine, 100 mg b.i.d. la deuxième semaine, et 200 mg b.i.d. la troisième semaine. Dans une étude à double insu de 12 semaines, ce schéma de titration a été comparé à un schéma moins rapide, initiant le traitement à 50 mg/jour.

Il y avait significativement moins de manifestations indésirables entraînant l'arrêt et/ou l'ajustement de la posologie dans le groupe avec schéma de titration moins rapide. Les baisses de la fréquence des crises étaient comparables entre les groupes à tous les intervalles mesurés.

Essais contrôlés sur le traitement d'appoint chez des enfants présentant des crises épileptiques à début focal

L'efficacité du topiramate en tant que traitement d'appoint chez les enfants présentant des crises partielles a été établie dans un essai multicentrique, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo comparant le topiramate au placebo auprès de patients avec des antécédents d'apparition de crises partielles, avec ou sans crises généralisées secondaires.

Les patients dans cet essai étaient autorisés à prendre un maximum de deux MAE en plus du traitement par topiramate ou par placebo. Pendant une phase initiale de 8 semaines, les patients ont été stabilisés aux posologies optimales de leurs médicaments antiépileptiques concomitants. On a inclus des patients ayant présenté au moins six crises partielles, avec ou sans crises généralisées secondaires, pendant la phase initiale de l'essai.

Après la randomisation, les patients ont commencé la phase de traitement à double insu. Les patients ont reçu le médicament actif à raison de 25 ou 50 mg/jour; la dose a ensuite été augmentée par paliers de 25 à 150 mg/jour aux deux semaines jusqu'à l'atteinte la dose assignée de 125, 175, 225 ou 400 mg/jour, déterminée selon le poids du patient pour obtenir l'équivalent de 6 mg/kg per jour. Après la titration, les patients ont entamé une période de stabilisation de 8 semaines.

On a mesuré la baisse de la fréquence des crises épileptiques par rapport à la période initiale tout au long de la phase à double insu. Le pourcentage des baisses médianes de la fréquence des crises et le pourcentage des taux de répondeurs (fraction des patients ayant connu une diminution d'au moins 50 %) ont également été mesurés et les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Pourcentages des baisses médianes de la fréquence des crises et des taux de répondeurs dans un essai à double insu, contrôlés par placebo, sur le traitement d'appoint auprès d'enfants présentant des crises partielles réfractaires

Protocole Résultats d'efficacité	Posologie cible de topiramate		Valeur p
	Placebo	6 mg/kg/jour*	

YP	N	45	41	
	Baisse médiane (%)	10,5	33,1	0,034
	Taux de répondeurs (%)	20	39	0,08

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

Quarante patients ont reçu du topiramate pendant l'étude à double insu et ont poursuivi le traitement au cours de l'étude ouverte. Pendant l'étude ouverte, l'augmentation de la dose était permise, au besoin. Le taux de répondeurs a augmenté de 53 % à une dose moyenne médiane de 7,5 mg/kg/jour.

Données cliniques additionnelles sur le traitement d'appoint

Certaines données provenant d'essais randomisés contrôlés par placebo et à double insu démontrent l'efficacité du topiramate en tant que traitement d'appoint chez les adultes et un nombre restreint de patients pédiatriques dans les cas de crises tonico-cloniques généralisées primaires et des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

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

PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

Essais contrôlés portant sur le traitement prophylactique de la migraine

Les résultats de deux essais cliniques multicentriques randomisés, en groupes parallèles et contrôlés par placebo, à double insu, ont établi l'efficacité du topiramate dans le traitement prophylactique de la migraine. La conception des deux essais était identique, recrutant des patients ayant des antécédents de migraine, avec ou sans aura, depuis au moins 6 mois, selon les critères diagnostiques de l'*International Headache Society*. Les patients avec des antécédents de céphalées vasculaires de Horton ou de céphalées migraineuses basilaires, ophtalmoplégiques, hémiplegiques ou transformées étaient exclus des essais. Les patients devaient avoir complété une période d'élimination de tout médicament préventif de la migraine avant d'entamer la période initiale.

Les patients ayant éprouvé de 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 4 semaines de la phase initiale ont été randomisés en groupes égaux recevant soit du topiramate à raison de 50 mg/jour, 100 mg/jour, 200 mg/jour, soit un placebo et traités pour un total de 26 semaines (période de titration de 8 semaines et période d'entretien de 18 semaines). Le traitement a été initié à 25 mg/jour pendant une semaine; par la suite, la posologie quotidienne a été augmentée par paliers de 25 mg jusqu'à l'atteinte de la dose cible assignée ou de la dose maximum tolérée (administrée en deux prises par jour). Jusqu'à 2 ajustements de la dose étaient permis après la deuxième semaine de traitement pendant la phase à double insu en cas de problèmes inacceptables de tolérance. Lorsque nécessaire, les médicaments de secours étaient permis pour le traitement aigu de céphalées ou de symptômes associés à la migraine.

L'efficacité du traitement a été évalué selon la réduction de la fréquence des céphalées migraineuses, telle que mesurée par le changement du nombre de périodes de migraine sur 4

semaines entre la phase initiale et le traitement à double insu dans chaque groupe de topiramate par rapport au groupe placebo.

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

La fréquence moyenne des céphalées migraineuses en début d'étude était d'environ 5,5 céphalées migraineuses/28 jours et ce, pour tous les groupes de traitement. Les changements de fréquence moyenne de céphalées migraineuses sur les 4 semaines s'échelonnant du début de l'étude à la phase de double insu étaient de -1,3, -2,1, et -2,2 dans les groupes de topiramate de 50, 100, et 200 mg/jour, respectivement, versus -0,8 dans le groupe par placebo (voir Figure 1). Les différences entre les groupes de topiramate à 100 et 200 mg/jour versus le placebo étaient statistiquement significatifs ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons; intervalles de confiance vs placebo : topiramate 100 mg/jour [-1,93, -0,55], et topiramate 200 mg/jour [-2,04, -0,62]). Les changements de fréquence des migraines représentent des diminutions médianes de 31 %, 53 %, et 55 % dans les groupes de topiramate à 50, 100, et 200 mg/jour, respectivement, versus 21 % dans le groupe recevant le placebo.

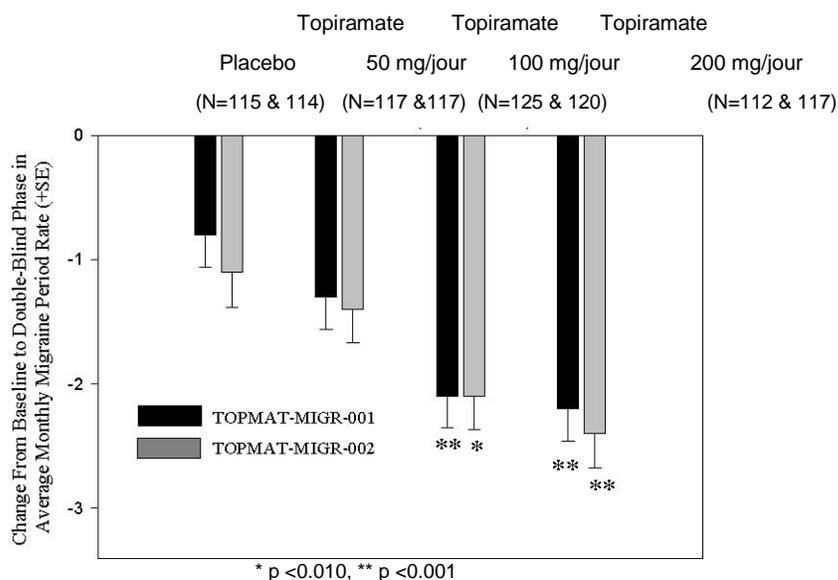
Dans la deuxième étude, un total de 468 patients (406 femmes, 62 hommes), dont l'âge variait de 12 à 65 ans, ont été randomisés et ont fourni des données d'efficacité. Deux cent cinquante-cinq patients ont poursuivi la phase à double insu de 26 semaines jusqu'à la fin. Les doses quotidiennes moyennes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

La fréquence moyenne des céphalées migraineuses en début d'étude était d'environ 5,5 céphalées migraineuses/28 jours et ce, pour tous les groupes de traitement. Les changements de fréquence moyenne de céphalées migraineuses sur les 4 semaines s'échelonnant du début de l'étude à la phase à double insu étaient de -1,4; -2,1; et -2,4 dans les groupes de topiramate de 50, 100, et 200 mg/jour, respectivement, versus -1,1 dans le groupe par placebo (voir **Figure 1**). Les différences entre les groupes de topiramate à 100 et 200 mg/jour versus le placebo étaient statistiquement significatifs ($p=0,008$ et $p < 0,001$, respectivement; intervalles de confiance vs placebo : topiramate 100 mg/jour [-1,76, -0,27], et topiramate 200 mg/jour [-2,06, -0,57]). Les changements de fréquence des migraines représentent des diminutions médianes de 35%, 49%, et 48% dans les groupes de topiramate à 50, 100, et 200 mg/jour, respectivement, versus 19% dans le groupe recevant le placebo.

Dans les deux études, on n'a observé aucune différence apparente quant à l'effet du traitement entre les sous-groupes d'âge, de sexe ou de race.

Dans les essais cliniques portant sur la prophylaxie de la migraine auprès d'environ 900 patients, les posologies quotidiennes ont été réduites, selon le besoin, par intervalles d'une semaine et par paliers de 25 à 50 mg chez les adultes recevant des doses de topiramate pouvant atteindre 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 évaluées au cours des deux études, on retrouve : le taux de répondeurs, le taux de réponse cumulatif, le changement du taux mensuel moyen de crises migraineuses, le changement du taux mensuel moyen d'utilisation de médicaments de secours, le changement du nombre moyen des jours de migraine par mois et le délai d'action, défini comme le premier mois où on a observé une différence statistiquement significative entre chaque groupe de traitement par le topiramate et le groupe par placebo par rapport au paramètre d'efficacité primaire, qui a été maintenu pendant le reste de la phase à double insu.

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée avec permutation, à dose unique (1 x 200 mg) a été menée auprès de sujets masculins en santé dans le but de comparer la biodisponibilité d'ACH-TOPIRAMATE (Accord Healthcare Inc.) par rapport à TOPAMAX® (Janssen-Cilag Ltd., UK). Un résumé des données de biodisponibilité provenant des 24 sujets qui ont complété l'étude est présenté dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Topiramate (1 x 200 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{72 h} (ng·h/mL)	151259 153132 (15,9)	152772 154874 (16,2)	98,9	96,7 – 101,2
ASC _i (ng·h/mL)	185360 188295 (17,7)	186692 189732 (17,7)	99,3	97,0 – 101,6
C _{max} (ng/mL)	5131 5181 (14,3)	5163 5238 (17,1)	99,4	95,9 – 103,0
T _{max} ³ (h)	2,25 (0,5 – 4,0)	2,38 (0,5 – 4,0)		
T _½ ⁴ (h)	31,88 ± 7,2	30,58 ± 4,6		

¹ Comprimé ACH-TOPIRAMATE (topiramate), 200 mg (Accord Healthcare Inc.)

² Comprimé TOPAMAX^{MD} (topiramate), 200 mg (Janssen-Cilag Ltd., Royaume-Uni)

³ Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette)

⁴ Exprimé uniquement en tant que moyenne (± E.-T.)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Lors d'études de toxicité aiguë et d'études à long terme menées chez les souris, les rats, les chiens et les lapins, l'exposition au topiramate était bien tolérée.

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Tableau 17 : Études de toxicité aiguë réalisées avec le topiramate

Espèce/ souche	Voie d'administration	Nombre d'animaux/ groupe M/F [Âge]	Marge posologique (mg/kg)	DL ₅₀ estimée (mg/kg)
Mouse Crl:COBS CD [®] -1 (ICR)BR	Gavage oral	2/2 ou 5/5 [6-8 semaines]	1 000-3 375	M 2 338
				F 2 915

Espèce/ souche	Voie d'administration	Nombre d'animaux/ groupe M/F [Âge]	Marge posologique (mg/kg)	DL ₅₀ estimée (mg/kg)
Mouse Crl:COBS CD®-1 (ICR)BR	i.p.	5/5 ou 2/2 [6-8 semaines]	500-1 700	M 605 F 710
Rat Crl:COBS® (WI)BR	Gavage oral	5/5 ou 2/2 [7-8 semaines]	1 500-4 220	M 3 745 F 2 436
Rat Crl:COBS® (WI)BR	i.p.	5/5 ou 2/2 [7-8 semaines]	750-2 550	M 1 633 F 1 227
Chien Beagle	p.o.	1/1 ou 2/2 [environ 1 an]	270-400	Pas de mortalité

Toxicité chronique

Tableau 18 : Études de toxicité avec doses multiples

Espèce/souche Sexe	Voie d'administration	Nombre d'animaux/ groupe M/F	Posologie (mg/kg/jour)	Durée	Résultats
Rat Crl:CD®(SD) Mâle et femelle	Gavage orale	15/15	10, 90, 750	3 mois	Poids corporel et gain de poids plus faibles; signes liés au SNC; diurèse avec hémococoncentration; poids des reins et du foie plus élevés avec hypertrophie des hépatocytes; et hyperplasie urothéliale avec microcalculs (peu de femelles). Observations principalement à 90 et 750 mg/kg par jour.
Rat Crl : CD®(SD) Mâle et femelle	Oral 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) sont survenus à 10 mg/kg, la posologie la plus faible testée dans cette étude; cependant, ils sont considérés comme ayant peu d'importance du point de vue toxicologique. Les effets à ≥ 90 mg/kg étaient similaires à ceux observés dans d'autres études de 3 mois et/ou 12 mois chez les rats. Tous les changements se sont rétablis sauf pour une plus grande

Espèce/souche Sexe	Voie d'administration	Nombre d'animaux/ groupe M/F	Posologie (mg/kg/jour)	Durée	Résultats
					consommation d'eau et l'hyperplasie de l'épithélium de transition de la vessie.
Rat Crl : COBS®(WI) Mâle et femelle	Orale (dans nourriture)	25/25	10, 55, 300	12 mois	Poids corporel et gain de poids plus faibles et moindre rendement de l'alimentation (à 300 mg/kg par jour seulement); paramètres des érythrocytes et triglycérides plus faibles; taux sériques de chlorures et de cholestérol plus élevés; poids des reins et du foie plus élevés avec hypertrophie des hépatocytes; hyperplasie urothéliale avec calculs rénaux; et hyperplasie de l'épithélium gastrique. Seuls les changements du poids, des chlorures et de l'épithélium gastrique ont été observés à 10 mg/kg par jour.
Rat Crl : COBS®(WI) Mâle et femelle	Orale (dans 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 de poids plus faible; taux de gastrine plus élevé et hyperplasie de l'épithélium gastrique. Pas d'effet sur les cellules gastriques du type entérochromaffines (souvent associées à la formation de tumeurs en présence de taux élevés de gastrine). Pendant la période de rétablissement, tous les changements étaient réversibles

Espèce/souche Sexe	Voie d'administration	Nombre d'animaux/ groupe M/F	Posologie (mg/kg/jour)	Durée	Résultats
Chien/Beagle Mâle et femelle	p.o.	4/4	10, 40, 150	3 mois	Gain de poids, consommation et rendement alimentaires plus faibles; hémodilution; taux plus faibles de transaminases et de gravité spécifique urinaire; pH urinaire, taux sériques de, phosphatases alcalines et chlorures plus élevés; et poids plus élevé du foie. Aucun changement morphologique significatif. Observations essentiellement à 40 et 150 mg/kg par jour seulement.
Chien/Beagle Mâle et femelle	p.o.	4/4	10, 30, 100	12 mois	Vomissements sporadiques à tous les niveaux posologiques. Gain de poids plus faible; hémodilution; pH urinaire, taux sériques de, phosphatases alcalines et chlorures plus élevés; et poids plus élevé du foie. Aucun changement morphologique significatif. Seules observations pour les doses inférieures à 100 mg/kg par jour étaient les vomissements et des taux plus élevés de phosphatases alcalines et de chlorure.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

On a montré que le topiramate avait des effets toxiques sélectifs sur le développement, y compris un effet tératogène, chez de nombreuses espèces d'animaux à des doses cliniquement pertinentes. Lorsqu'on a administré des doses orales de 20, 100 ou 500 mg/kg à des souris gravides durant la période d'organogenèse, l'incidence de malformations fœtales (principalement craniofaciales) s'est accrue à toutes les doses. La faible dose représente environ 0,2 fois la dose recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m², soit 400 mg/jour. Le poids corporel des fœtus et leur ossification squelettique étaient réduits à la dose de 500 mg/kg et accompagnaient une réduction de l'augmentation du poids corporel maternel.

Des études menées sur le rat (doses orales de 20, 100 et 500 mg/kg ou de 0,2, 2,5, 30 et 400 mg/kg), la fréquence de malformations des membres (ectrodactylie, micromélie et amélie) avait augmenté dans la progéniture des mères traitées par une dose de 400 mg/kg (10 fois la dose recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²) ou plus durant la période d'organogenèse de la gestation. Une embryotoxicité (réduction du poids corporel du fœtus, augmentation de l'incidence de variations structurelles) a été observée à partir des doses de 20 mg/kg (0,5 fois la dose recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m²). Des signes

cliniques d'effets toxiques sur la mère ont été observés à partir d'une dose de 400 mg/kg, et l'augmentation du poids corporel maternel était réduite durant le traitement par une dose de 100 mg/kg ou plus.

Dans le cadre d'études menées sur des lapins (doses orales de 20, 60 et 180 mg/kg ou 10, 35 et 120 mg/kg administrées durant l'organogenèse), la mortalité embryonnaire/foétale était accrue à partir d'une dose de 35 mg/kg (2 fois la dose recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m²) et des effets tératogènes (principalement des malformations costales et vertébrales) ont été observés à 120 mg/kg (six fois la dose recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m²). On a observé des signes de toxicité chez la mère (diminution de l'augmentation du poids corporel, signes cliniques ou mortalité) à partir de 35 mg/kg.

Lorsque des rates ont été traitées durant la dernière partie de la gestation et tout au long de la lactation (0,2, 4, 20 et 100 mg/kg ou 2, 20 et 200 mg/kg), leur progéniture présentait une viabilité réduite et un retard de développement physique à une dose de 200 mg/kg (cinq fois la dose recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m²) ainsi que des réductions des gains de poids corporel avant et après le sevrage à partir de 2 mg/kg (0,05 fois la dose recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m²). Les effets toxiques sur la mère (réduction de l'augmentation du poids corporel, signes cliniques) étaient manifestes aux doses de 100 mg/kg et plus.

Dans le cadre d'une étude sur le développement embryonnaire/foetal du rat comprenant un volet après la naissance (0,2, 2,5, 30 ou 400 mg/kg durant l'organogenèse; voir ci-dessus), les ratons ont présenté un retard de développement physique à une dose de 400 mg/kg (10 fois la dose recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m²) et des réductions persistantes de l'augmentation du poids corporel à partir de 30 mg/kg (la dose recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m²).

Carcinogénicité

Des tumeurs d'origine musculaire lisse ont été observées dans la vessie, mais seulement chez les souris (doses orales atteignant jusqu'à 300 mg/kg pendant 21 mois) et semblent être réservées à l'espèce. Puisqu'il n'existe pas d'équivalent chez l'être humain, elles ne sont pas considérées comme étant pertinentes, d'un point de vue clinique. Aucun résultat de ce type n'a été observé dans l'étude de carcinogénèse (doses orales atteignant jusqu'à 120 mg/kg/jour pendant 24 mois) chez les rats.

Génotoxicité :

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Comprimés de Topamax^{MD} (topiramate), 25 mg, 100 mg et 200 mg, numéro de contrôle de la présentation 271964, monographie de produit, Janssen Inc. (le 30 juin, 2023).
2. Comprimés MINT-TOPIRAMATE, 25, 100 et 200mg, numéro de contrôle de la présentation 278199, monographie de produit, Mint Pharmaceuticals Inc. (le 28 novembre, 2023)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ACH-TOPIRAMATE**

Comprimés de topiramate, USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ACH-TOPIRAMATE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ACH-TOPIRAMATE**.

Pour quoi ACH-TOPIRAMATE est-il utilisé?

ACH-TOPIRAMATE est utilisé :

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

Comment ACH-TOPIRAMATE agit-il?

ACH-TOPIRAMATE est un médicament antiépileptique utilisé pour traiter l'épilepsie. Il agit sur des substances chimiques dans le cerveau responsables d'envoyer des signaux aux nerfs. Cela diminue le risque d'avoir des crises épileptiques et des migraines.

Quels sont les ingrédients dans ACH-TOPIRAMATE?

Ingrédient médicamenteux : topiramate

Ingrédients non médicamenteux :

Les comprimés à 25 mg : croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélifié et dioxyde titane.

Les comprimés à 100 mg : croscarmellose sodique, hypromellose, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, macrogol, amidon prégélifié et dioxyde titane

Les comprimés à 200 mg : croscarmellose sodique, hypromellose, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, macrogol, amidon prégélifié et dioxyde titane

ACH-TOPIRAMATE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 25 mg, 100 mg, et 200 mg

Ne prenez pas ACH-TOPIRAMATE si :

- vous (ou votre enfant) êtes allergique au topiramate ou à l'un des ingrédients de ACH-TOPIRAMATE.
- vous avez besoin d'un traitement pour la migraine et que vous êtes enceinte, ou vous êtes une femme en mesure de procréer et que vous n'utilisez pas de méthode efficace de contraception hautement efficace.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ACH-TOPIRAMATE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous (ou votre enfant) :

- avez ou avez eu des calculs rénaux (pierres dans les reins);
- avez ou avez eu des problèmes de métabolisme ou des problèmes rénaux;
- avez ou avez eu des problèmes de foie;
- avez des conditions qui pourraient augmenter le risque de présenter une acidose (high métabolique (taux élevés d'acide dans le sang) comme :
 - une maladie rénale;
 - des troubles respiratoires sévères;
 - un état épileptique (crise épileptique qui dure plus de 5 minutes ou plus d'une crise matières grasses);
 - la diarrhée;
 - une intervention chirurgicale et
 - un régime cétogène (régime à faible teneur en glucides et à forte teneur en matières grasses);
- avez des antécédents d'hypercalciurie (taux élevés de calcium dans l'urine);
- exercez des activités où une perte de conscience pourrait vous exposer, vous, votre enfant, ou ceux qui vous entourent, à un grave danger (comme la natation, la conduite d'une voiture, l'escalade en haute altitude, etc.);
- **allaitez ou envisagez d'allaiter. ACH-TOPIRAMATE peut passer dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé;**
- **êtes enceinte ou envisagez de le devenir. ACH-TOPIRAMATE est contre-indiqué chez les femmes enceintes pour la prévention de la migraine;**
- avez un problème de croissance.

Autres mises en garde à connaître :

ACH-TOPIRAMATE peut causer des effets graves comme :

- **Hyperammonemia :**

Le traitement par ACH-TOPIRAMATE peut causer une hyperammoniémie (taux élevés d'ammoniaque dans le sang) qui peut perturber 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 basse du corps) inexpliqués. Votre professionnel de la santé pourra surveiller votre état de santé et les taux d'ammoniaque dans votre sang. Cela l'aidera à décider de cesser le traitement par ACH-TOPIRAMATE.

- **Oligohidrose et hyperthermie :**

Le traitement par ACH-TOPIRAMATE peut causer une oligohidrose (diminution ou absence de transpiration) et une hyperthermie (température élevée du corps), en particulier chez les enfants. Votre professionnel de la santé vous surveillera de près, vous ou votre enfant, pour détecter des symptômes de diminution de la transpiration et d'augmentation de la température du corps. Toutefois, si vous ou votre enfant constatez ou présentez l'un de ces symptômes, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. Vous ou votre enfant devez être bien hydraté avant et pendant la pratique d'activités telles que l'exercice physique ou l'exposition à des températures chaudes. Informez votre professionnel de la santé si vous ou votre enfant prenez des médicaments qui augmentent le risque de développer des troubles liés

à la chaleur (p. ex., des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et des médicaments ayant une activité anticholinergique).

- **Acidose métabolique :**

Le traitement par ACH-TOPIRAMATE peut causer une acidose métabolique (taux élevés d'acide dans le sang) chez les adultes et les enfants. Cela peut rendre les os plus fragiles ou mous (ostéoporose, ostéomalacie ou ostéopénie) ou entraîner une respiration rapide, un manque d'énergie persistant, une perte d'appétit, des problèmes cardiaques, une pensée confuse ou une baisse du niveau de conscience. Si vous ou votre enfant présentez ou constatez l'un de ces symptômes, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé peut vous demander, à vous ou à votre enfant, d'effectuer un test sanguin pour mesurer le taux d'acide dans le sang avant et régulièrement pendant le traitement par ACH-TOPIRAMATE.

- **Déficience mentale et motrice :**

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

- **Problèmes oculaires (touchant les yeux) :**

Le traitement par ACH-TOPIRAMATE peut causer des problèmes oculaires qui peuvent entraîner une perte de la vue. Si vous ou votre enfant constatez que votre vue change ou si vous avez mal aux yeux, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé et demandez de l'aide médicale. Votre médecin pourrait cesser le traitement par ACH-TOPIRAMATE.

- **Calculs rénaux :**

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

- **Réactions cutanées (touchant la peau) graves :**

Le traitement par ACH-TOPIRAMATE et les réactions allergiques peuvent causer des réactions cutanées graves, y compris un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou une nécrolyse épidermique toxique (NET). Cela peut entraîner des symptômes comme des éruptions cutanées, des maux de gorge, de la fièvre et des ulcères (lésions) dans la bouche. Si vous ou votre enfant constatez tout signe de réactions cutanées graves (même des symptômes légers), informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. Votre médecin pourrait cesser le traitement par ACH-TOPIRAMATE.

- **Pensées ou comportements suicidaires :**

Les médicaments antiépileptiques comme ACH-TOPIRAMATE peuvent augmenter le risque de pensées et de comportements suicidaires (se faire du mal ou se suicider). Si vous avez ces pensées à un moment donné, contactez immédiatement votre professionnel de la santé.

- **Perte de poids :**

Le traitement par ACH-TOPIRAMATE peut entraîner une perte de poids. Votre professionnel de la santé pourra vous demander ou demander à votre enfant de prendre un supplément

alimentaire ou d'augmenter votre consommation alimentaire.

Consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : ACH-TOPIRAMATE peut causer de la somnolence, des étourdissements, des troubles visuels, une vision trouble et d'autres symptômes liés à ACH-TOPIRAMATE. Avant de conduire ou de faire des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de voir comment vous réagissez à ACH-TOPIRAMATE.

Analyses de laboratoire et surveillance : Votre professionnel de la santé pourra surveiller et évaluer votre état de santé en vous faisant faire des analyses sanguines. Ces analyses peuvent être effectuées avant et pendant votre traitement par ACH-TOPIRAMATE pour mesurer le taux de bicarbonate et d'ammoniaque.

Grossesse et allaitement :

ACH-TOPIRAMATE peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. 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 faire un test de grossesse avant de commencer le traitement par ACH-TOPIRAMATE.

ÉPILEPSIE SEULEMENT

- Si vous prenez ACH-TOPIRAMATE durant la grossesse :
 - votre bébé a un risque accru de malformations congénitales appelées bec-de-lièvre et fente palatine, ainsi qu'un risque accru d'autres malformations (p. ex. anomalies touchant diverses parties ou organes du corps y compris les membres et le cœur). Ces malformations peuvent commencer tôt durant la grossesse, avant même que vous ne sachiez que vous êtes enceinte. Le bec-de-lièvre et la fente palatine peuvent survenir même chez un enfant né d'une femme qui ne prend aucun médicament et qui ne présente aucun autre facteur de risque.
 - Votre enfant est à risque de présenter un autisme ou d'autres déficiences intellectuelles.
- Discutez avec votre professionnel de la santé, car il pourrait exister d'autres médicaments pour traiter votre maladie qui comportent un moindre risque de malformations congénitales.
- Si vous êtes enceinte, pouvez le devenir ou pensez être enceinte et que vous recevez un traitement contre l'épilepsie, vous devez parler à vos professionnels de la santé de la possibilité d'utiliser un traitement autre que ACH-TOPIRAMATE. Si la décision d'utiliser ACH-TOPIRAMATE est prise, vous devez utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant votre traitement. Vous devez discuter avec votre médecin de la meilleure méthode de contraception à utiliser pendant que vous prenez ACH-TOPIRAMATE.
- Un traitement par le topiramate pendant la grossesse peut causer une acidose métabolique qui pourrait avoir des effets nocifs sur votre bébé. Parlez à votre professionnel de la santé si ACH-TOPIRAMATE a provoqué une acidose métabolique durant votre grossesse.
 - Si vous prenez ACH-TOPIRAMATE pendant votre grossesse, vous pourriez avoir un travail prématuré ou votre bébé pourrait naître prématurément (accouchement

prématuré). Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez des questions sur ce risque pendant la grossesse.

- Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ACH-TOPIRAMATE, informez-en immédiatement votre médecin. Vous et votre médecin devrez décider si vous continuez à prendre ACH-TOPIRAMATE pendant que vous êtes enceinte.

Registre des grossesses : Si vous devenez enceinte alors que vous prenez ACH-TOPIRAMATE, discutez avec votre médecin de l'inscription au *North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry*. Vous pouvez vous inscrire à ce registre de grossesses en composant le 1-888-233-2334. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements sur l'innocuité [sécurité d'emploi] des médicaments antiépileptiques durant la grossesse. Des renseignements sur ce registre sont également disponibles sur le site Web suivant : <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

PRÉVENTION DE LA MIGRAINE SEULEMENT

- ACH-TOPIRAMATE NE doit PAS être pris pour prévenir la migraine chez les femmes enceintes ni chez les femmes en mesure de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception hautement efficace.

Ne cessez pas de prendre ACH-TOPIRAMATE sans d'abord en avoir discuté avec votre professionnel de la santé. L'arrêt soudain de ACH-TOPIRAMATE peut causer des problèmes graves, y compris des crises épileptiques.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ACH-TOPIRAMATE :

- médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque comme la digoxine;
- dépresseurs du système nerveux central (SNC) comme l'alcool;
- des médicaments contenant des hormones utilisés pour la contraception (contraceptifs hormonaux), y compris pilules, implants, timbres ou 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 pour éclaircir le sang comme les anticoagulants;
- médicaments qui augmentent le risque de développer des calculs rénaux comme l'acétazolamide;
- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (crises épileptiques) comme la phénytoïne, l'acide valproïque (valproate) ou la carbamazépine.

Comment prendre ACH-TOPIRAMATE:

- Les comprimés ACH-TOPIRAMATE sont habituellement pris deux fois par jour (le matin et le soir). Toutefois, votre médecin peut vous dire de le prendre une fois par jour, selon votre situation.
- Les comprimés ACH-TOPIRAMATE peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- Les comprimés ACH-TOPIRAMATE doivent être avalés entiers avec beaucoup d'eau.

- Ne brisez pas ou n'écrasez pas vos comprimés.
- Vérifiez toujours que vous avez suffisamment de comprimés ACH-TOPIRAMATE en réserve pour ne pas vous trouver à court de médicament.
 - N'arrêtez pas de prendre ACH-TOPIRAMATE et ne changez pas la quantité de ACH-TOPIRAMATE que vous ou votre enfant prenez sans avoir d'abord consulté votre médecin.

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la dose appropriée pour vous ou votre enfant. Prenez ACH-TOPIRAMATE exactement comme prescrit par votre médecin. Votre médecin pourrait commencer par vous prescrire une faible dose et ajuster lentement votre dose au besoin.

ÉPILEPSIE SEULEMENT

ACH-TOPIRAMATE pris seul :

- **Adultes et enfants (6 ans et plus) :** La dose initiale est de 25 mg le soir. La dose d'entretien habituelle est de 100 mg à 400 mg par jour divisée en deux doses.

ACH-TOPIRAMATE pris avec d'autres antiépileptiques :

- **Adultes (17 ans et plus) :** La dose initiale est de 50 mg le soir. La dose d'entretien habituelle est de 200 mg à 400 mg par jour divisée en deux doses.
- **Enfants (de 2 à 16 ans) :** La dose initiale est de 25 mg le soir (ou moins selon le poids). Le professionnel de la santé déterminera la dose d'entretien appropriée en fonction du poids.

PRÉVENTION DE LA MIGRAINE SEULEMENT

- **Adultes (18 ans et plus) :** La dose de départ est de 25 mg le soir. La dose d'entretien habituelle est de 100 mg par jour divisée en deux doses.

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

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ACH-TOPIRAMATE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

En cas d'oubli d'une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Toutefois, si l'heure de la dose suivante approche, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez plutôt la dose suivante au moment prévu. N'essayez pas de compenser la dose omise en doublant la quantité de médicament lors de la prise suivante.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ACH-TOPIRAMATE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ACH-TOPIRAMATE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette

liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires chez les adultes comprennent : 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 la parole (p. ex. hésitation ou difficulté à trouver les mots), dépression, instabilité émotionnelle, sautes d'humeur, nausées, altérations du goût et perte de poids.

Les effets secondaires chez les enfants comprennent : 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.		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Diminution de la transpiration et augmentation de la température du corps (fièvre)			✓
Troubles touchant les yeux : douleur soudaine et importante aux yeux, perte partielle ou totale de la vue, vision trouble, déformée, double ou qui se détériore, augmentation de la pression dans les yeux, cercle lumineux autour des lumières, yeux rouges ou douloureux, pupilles dilatées, augmentation de la sensibilité des yeux à la lumière, paupières enflées et qui démangent, irritation des yeux, occlusion des veines des yeux (veines bouchées des yeux), nausée, vomissements, mal de tête important			✓
Hyperammoniémie (taux élevé d'ammoniaque dans le sang) : vigilance réduite, fatigue, vomissements, température basse du corps < 35 °C, confusion, irritabilité ou refus de manger de la viande ou des produits à teneur élevée en protéines		✓	
Calculs rénaux : sans dans l'urine ou douleurs au bas du dos ou dans la région génitale		✓	
TRÈS RARE			
Réaction allergique y compris réaction cutanée grave (p. ex. syndrome de Stevens-Johnson			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
[SSJ] : peau rouge, urticaire, éruptions cutanées ou démangeaisons; 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 dans la bouche; rougeur, formation de cloques et/ou peau qui pèle (en particulier autour des lèvres, de la bouche, des yeux, du nez ou des organes génitaux et accompagnés de fièvre, frissons, mal de tête, toux, courbatures ou de ganglions enflés); douleur dans la bouche ou dans les yeux; chute de la tension artérielle; nausées et vomissements			
Confusion, problèmes de concentration, d'attention, de mémoire et/ou d'élocution (problème pour parler)		✓	
Acidose métabolique (taux élevé d'acide dans le sang) : fatigue inexplicable, perte d'appétit, rythme cardiaque irrégulier, altération du niveau de conscience, respiration rapide ou confusion		✓	
Pensées ou actes suicidaires (se faire mal ou se suicider)		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant, non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en:

- visitant le site web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur, ou en
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345

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.

Entreposage :

- N'utilisez pas ce produit au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- **ACH-TOPIRAMATE** : Conserver entre 15 et 30 °C dans l'emballage d'origine. Garder à l'abri de l'humidité.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'ACH-TOPIRAMATE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site web du fabricant (www.accordhealth.ca), ou en signalant Accord Healthcare Inc. au 1-866-296-0354.

Le présent dépliant a été rédigé par Accord Healthcare Inc.
3535 Boul. St-Charles, Suite 704
Kirkland, Québec
H9H 5B9
Canada

Dernière révision : le 11 mars 2024