Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]APO-TOPIRAMATE

Comprimés de topiramate

Comprimés à 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg, voie orale

Norme Apotex

Antiépileptique / Prophylaxie de la migraine

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de l'autorisation :
19 décembre 2025

Numéro de contrôle : 302447

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose métabolique	[Removed] 09/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle	[Removed] 09/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes, Risque tératogène	11/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Renseignements à donner aux patients, Fœtotoxicité	11/2023
7.1.1 Grossesse	12/2025

Tableau des matières

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie..... 2

Tableau des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 5

1. Indications 5

1.1. Enfants..... 5

1.2. Personnes âgées..... 5

2. Contre-indications 5

4. Posologie et administration 6

4.1. Considérations posologiques 6

4.2. Dose recommandée et modification posologique..... 6

4.4. Administration..... 9

4.5. Dose oubliée..... 9

5. Surdose 9

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 9

7. Mises en garde et précautions 10

Généralités 10
Cancérogenèse et génotoxicité 11
Conduite et utilisation de machines 11
Système endocrinien et métabolisme 11
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 16
Surveillance et examens de laboratoire 16
Système nerveux 17
Fonction visuelle 18
Fonction psychiatrique 18
Fonction rénale 19
Appareil cutané 20
7.1. Populations particulières 20
7.1.1. Grossesse 20
7.1.2. Allaitement 23
7.1.3. Enfants 23
7.1.4. Personnes âgées 25
8. Effets indésirables 25
8.1. Aperçu des effets indésirables 25
8.2. Effets indésirables observées dans les essais cliniques 27
8.2.1. Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants 37
8.3. Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques 42
8.5. Effets indésirables observées après la mise en marché 42
9. Interactions médicamenteuses 47
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 47
9.4. Interactions médicament-médicament 48
9.5 Interactions médicament-aliment 56
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 56
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 56
10. Pharmacologie clinique 56

10.1. Mode d'action 56
10.2. Pharmacodynamie 56
10.3. Pharmacocinétique 58
11. Conservation, stabilité et mise au rebut 61
Partie 2 : Renseignements scientifiques 62
13 Renseignements pharmaceutiques 62
14. Études cliniques 62
14.1. Essais cliniques par indication 62
Épilepsie 62
Prophylaxie de la migraine 66
14.2. Études de biodisponibilité comparatives 68
16. Toxicologie non clinique 69
17. Monographies de référence 73
Renseignements destinés aux patient·e·s 74

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

Épilepsie

APO-TOPIRAMATE (comprimés de topiramate) est indiqué :

- en monothérapie pour le traitement des patients (adultes et enfants âgés de six ans ou plus) atteints d'une épilepsie de diagnostic récent.
- comme traitement auxiliaire 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

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

1.1. Enfants

Enfants (< 2 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada après soumission, l'innocuité et l'efficacité comprimés de topiramate chez les enfants de moins de deux ans n'ont pas été établies; par conséquent, APO-TOPIRAMATE n'est pas indiqué chez ces enfants (voir 7.1.3 Enfants).

1.2. Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : On ne dispose que de renseignements limités sur l'utilisation de ce produit chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir 7.1.4 Personnes âgées).

2. Contre-indications

APO-TOPIRAMATE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

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

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

- Patients atteints d'insuffisance rénale
- Patients sous hémodialyse
- Patients atteints de maladie hépatique
- 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. Par conséquent, la prescription d'APO-TOPIRAMATE pour prévenir la survenue de crises convulsives l'emporte sur le risque de malformation du fœtus. Cependant, le fait de prendre APO-TOPIRAMATE pour prévenir les crises migraineuses ne l'emporte pas sur ce risque. Par conséquent, APO-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). Les professionnels de la santé peuvent obtenir auprès du fabricant des documents d'information sur la prise en charge des femmes en mesure de procréer qui sont traitées par l'APO-TOPIRAMATE.

4.2. Dose recommandée et modification posologique

On peut prendre APO-TOPIRAMATE sans égard aux repas.

Épilepsie

Monothérapie
Adultes et enfants âgés de 6 ans et plus
La dose cible de départ recommandée pour le topiramate en monothérapie chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus est de 100 mg/jour et la dose maximale recommandée est de 400 mg/jour, fractionnées en deux prises, selon le besoin et la tolérance du patient.

Tableau 1 : Schéma recommandé d'ajustement de la dose de topiramate en monothérapie jusqu'à 100 mg/jour

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

Si le patient nécessite des doses dépassant 100 mg/jour, on peut augmenter la dose à intervalles d'une semaine par paliers de 50 mg/jour jusqu'à un maximum de 400 mg/jour. La dose prescrite et la rapidité d'ajustement de la dose doivent être déterminées par le résultat clinique. Pour certains patients, il peut s'avérer bénéfique de procéder à un programme d'ajustement moins rapide. On n'a pas étudié à fond des doses quotidiennes supérieures à 400 mg/jour. Des doses de 500 mg/jour ont été administrées à seulement 14 patients pédiatriques dans le cadre d'essais cliniques contrôlés (voir 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants, Tableau 9).

Traitement d'appoint
Adultes (à partir de 17 ans)

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

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

Enfants (de 2 à 16 ans)
Il est recommandé d'utiliser APO-TOPIRAMATE comme traitement d'appoint en commençant par 25 mg (ou moins, en se basant sur 1 à 3 mg/kg/jour) tous les soirs pendant la première semaine, suivis d'ajustements pour atteindre une dose efficace selon le besoin et la tolérance du patient. Il faut ensuite augmenter la dose à des intervalles d'une ou deux semaines en procédant par paliers de 1 à 3 mg/kg/jour (fractionnés en deux prises). Pour certains patients, il peut s'avérer bénéfique d'administrer des doses initiales réduites et/ou de procéder à un programme d'ajustement moins rapide.

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

4.2.1. Arrêt du traitement

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

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

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

Prophylaxie de la migraine
Adultes
Pour les adultes, la dose quotidienne totale usuelle d'APO-TOPIRAMATE en traitement prophylactique de la migraine est de 100 mg/jour fractionnés en deux prises. La dose prescrite et la rapidité d'ajustement de la dose doivent être déterminées par le résultat clinique. Au besoin, on peut ajuster la dose à des intervalles plus espacés. L'administration de doses supérieures à 100 mg/jour n'apporte aucun avantage supplémentaire et la fréquence de certains événements indésirables augmente avec la dose (voir 8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques, Tableau 8).

Tableau 2 : Schéma recommandé d'ajustement de la dose de topiramate jusqu'à 100 mg/jour pour la

prophylaxie de la migraine

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

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

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

Enfants
L'innocuité et l'efficacité du topiramate dans le traitement ou la prévention de la migraine chez les patients pédiatriques n'ont pas été étudiées; cette indication d'utilisation chez les patients pédiatriques n'a pas été autorisée par Santé Canada.

Patients atteints d'insuffisance rénale
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 70 mL/min/1,73 m^2), il est recommandé d'utiliser la moitié de la posologie habituelle recommandée chez l'adulte. Le délai observé avant d'atteindre l'état d'équilibre sera plus long chez ces patients pour chaque dose (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale).

Patients sous hémodialyse
Le topiramate est éliminé par hémodialyse quatre à six fois plus rapidement que chez les patients ne subissant pas d'hémodialyse. Une période prolongée de dialyse peut donc entraîner une baisse des concentrations de topiramate en dessous du seuil requis pour maintenir un effet anticonvulsivant. Pour éviter une chute rapide de la concentration plasmatique de topiramate pendant l'hémodialyse, une dose supplémentaire d'APO-TOPIRAMATE peut se révéler nécessaire. La dose supplémentaire doit tenir compte 1) de la durée de la séance de dialyse, 2) du taux de clairance du système de dialyse utilisé et 3) de la clairance rénale réelle du topiramate chez le patient dialysé (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale).

Patients atteints d'une maladie hépatique
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, les concentrations plasmatiques de topiramate augmentent d'environ 30 %. On ne pense pas que cette augmentation modérée justifie l'ajustement du schéma posologique d'APO-TOPIRAMATE. On instaurera donc le traitement par le topiramate à la même posologie et selon le même schéma que pour les sujets présentant une fonction hépatique normale. L'augmentation de la dose chez ces patients doit être guidée par les résultats cliniques, c'est-à-dire la

maîtrise des crises convulsives et la limitation des effets indésirables. Le délai observé avant d'atteindre l'état d'équilibre sera plus long chez ces patients pour chaque dose (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique).

Personnes âgées

Voir 7.1.4 Personnes âgées.

4.4. Administration

APO-TOPIRAMATE est offert en comprimés à prendre par voie orale. Les comprimés ne doivent pas être rompus.

4.5. Dose oubliée

Si une dose a été oubliée, elle doit être prise dès que possible. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise. Il faut plutôt prendre la prochaine dose prévue. Les doses ne doivent pas être doublées.

5. Surdose

Des surdosages de topiramate ont été signalés. Les signes et symptômes comprenaient : convulsions, somnolence, troubles de la parole, vision trouble, diplopie, état mental altéré, léthargie, troubles de la coordination, stupeur, hypotension, douleur abdominale, agitation, étourdissements et dépression. Les conséquences cliniques n'ont pas été graves dans la plupart des cas, mais des décès ont été rapportés lors de surdosages polymédicamenteux comprenant le topiramate.

Un surdosage de topiramate peut entraîner une acidose métabolique grave (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Acidose métabolique).

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

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé / 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg	Croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, oxyde de fer jaune (comprimés à 50 mg et à 100 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 200 mg), polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Description

- Comprimés APO-TOPIRAMATE à 25 mg : comprimés pelliculés blancs ou blanc cassé et ronds, portant l'inscription « APO » sur un côté et « TP » sur « 25 » sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 capsules.

- Comprimés APO-TOPIRAMATE à 50 mg : comprimés pelliculés jaune pâle et ronds, portant l'inscription « APO » sur un côté et « TP » sur « 50 » sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 capsules.

- Comprimés APO-TOPIRAMATE à 100 mg : comprimés pelliculés jaune moutarde et ronds, portant l'inscription « APO » sur un côté et « TP » sur « 100 » sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 capsules.

- Comprimés APO-TOPIRAMATE à 200 mg : comprimés pelliculés brun rougeâtre et ronds, portant l'inscription « APO » sur un côté et « TP » sur « 200 » sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 capsules.

7. Mises en garde et précautions

Généralités

L'arrêt d'un traitement par des médicaments antiépileptiques, y compris APO-TOPIRAMATE, doit être progressif afin de limiter le risque d'apparition de crises convulsives ou d'augmentation de la fréquence des crises. Lors d'essais cliniques chez des adultes atteints d'épilepsie, les posologies ont été réduites par paliers de 50 à 100 mg/jour à intervalles d'une semaine. Lors d'essais cliniques chez des enfants, le traitement par le topiramate a été arrêté progressivement sur une période allant de deux à huit semaines (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Épilepsie, 4.2.1. Arrêt du traitement).

Chez les patients n'ayant pas d'antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie, l'arrêt du traitement par APO-TOPIRAMATE doit être progressif afin de réduire au minimum le risque de crises ou d'augmentation de la fréquence des crises. Lors d'essais cliniques chez des adultes recevant le topiramate pour la prévention de la migraine, les posologies ont été réduites par paliers de 25 à 50 mg/jour à intervalles d'une semaine (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Prophylaxie de la migraine, 4.2.1. Arrêt du traitement).

Dans un cas où il faut arrêter rapidement le traitement par APO-TOPIRAMATE pour des raisons médicales, une surveillance appropriée du patient est recommandée (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Épilepsie, 4.2.1. Arrêt du traitement et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Prophylaxie de la migraine, 4.2.1. Arrêt du traitement).

Cancérogenèse et génotoxicité

Voir la section 16 Toxicologie non clinique pour de l'information sur les données obtenues chez les animaux.

Conduite et utilisation de machines

APO-TOPIRAMATE agit sur le système nerveux central et peut entraîner une somnolence, des étourdissements ou d'autres symptômes connexes. APO-TOPIRAMATE 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 APO-TOPIRAMATE pour déterminer si cela nuit ou non à leur performance mentale ou motrice (voir Renseignements destinés aux patient·e·s).

Système endocrinien et métabolisme

Hyperammoniémie et encéphalopathie

Le topiramate pris seul ou en traitement concomitant par 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 hyperammoniémique 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 faut 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 hyperammoniémique 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 non étudiés, il est possible que le traitement par le topiramate ou que l'interaction entre le topiramate et l'acide valproïque administrés en concomitance puissent exacerber des anomalies existantes ou révéler des déficiences chez des personnes à risque.

Hyperammoniémie/encéphalopathie avec le topiramate en monothérapie
Depuis la commercialisation : Des cas d'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie ont été signalés chez des patients adultes qui prenaient uniquement du topiramate (voir 8.5 Effets indésirables observées 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) traités par le topiramate en monothérapie pour la prophylaxie de la migraine (fréquence 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 traités par le topiramate en traitement d'appoint contre l'épilepsie à début focal ont également présenté une hyperammoniémie (placebo : 8 %; 5 mg/kg/jour : 10 %; 15 mg/kg/jour : 0 %; 25 mg/kg/jour : 9 %). Topiramate n'est pas indiqué pour la prophylaxie de la migraine chez les patients âgés de moins de 18 ans. 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, la fréquence nettement accrue de l'hyperammoniémie 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 depuis la commercialisation, 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 individuellement. 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 qu'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 la fréquence de l'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 et de l'encéphalopathie
Des augmentations asymptomatiques des taux sériques d'ammoniaque peuvent se produire lors d'un traitement par le topiramate et nécessitent une surveillance étroite. Chez les patients qui présentent des vomissements inexpliqués, une léthargie, une confusion ou d'autres changements de l'état mental, ou une hypothermie, associés à tout traitement par le topiramate, on doit envisager une encéphalopathie hyperammoniémique 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 observées après la mise en marché et 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Hypothermie associée à l'utilisationconcomitante 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 en 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 faut 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 clinique doivent comprendre l'analyse du taux sanguin d'ammoniaque (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Hyperammoniémie et encéphalopathie).

Oligohidrose et hyperthermie
L'oligohidrose (diminution de la transpiration), l'anhidrose et l'hyperthermie (élévation de la température corporelle au-dessus de la normale), entraînant dans de rares cas l'hospitalisation, y compris la mort, ont été signalées chez des patients traités par APO-TOPIRAMATE. Certains cas ont été signalés après une exposition à des températures ambiantes élevées. L'oligohidrose et l'hyperthermie peuvent entraîner des séquelles potentiellement graves dont la prévention est possible grâce à la détection rapide des symptômes et à un traitement approprié.

Les cas signalés portent surtout sur des enfants. Les patients traités par APO-TOPIRAMATE, et notamment les patients pédiatriques, doivent être surveillés de près en faisant attention, surtout par temps chaud, aux signes de diminution de la transpiration et d'augmentation de la température corporelle. Une hydratation appropriée est recommandée avant et pendant des activités telles que l'activité physique ou l'exposition à la chaleur.

Des précautions sont nécessaires lorsqu'APO-TOPIRAMATE est prescrit en concomitance avec d'autres médicaments qui prédisposent les patients aux troubles liés à la chaleur. Parmi ces médicaments, on peut citer, mais non exclusivement, d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et des agents à activité anticholinergique (voir 8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché).

Acidose métabolique
Une acidose métabolique hyperchlorémique à trou non anionique (diminution du taux sérique de bicarbonate en dessous de l'intervalle de référence normal en l'absence d'alcalose respiratoire) est associée au traitement par le topiramate. Cette diminution du taux sérique de bicarbonate est causée par l'effet inhibiteur du topiramate sur l'anhydrase carbonique rénale. De façon générale, la diminution

du taux de bicarbonate survient peu après le début du traitement, bien qu'elle puisse se produire n'importe quand durant le traitement. La diminution est généralement légère à modérée (diminution moyenne de 4 mmol/litre aux doses de 100 mg/jour ou plus chez les adultes et d'environ 6 mg/kg/jour chez les enfants). Les patients ont rarement affiché des taux inférieurs à 10 mmol/litre. Les affections ou traitements qui prédisposent à l'acidose (maladie rénale, troubles respiratoires graves, état de mal épileptique, diarrhée, chirurgie, régime alimentaire cétogène ou certains médicaments) peuvent potentialiser les effets de réduction du bicarbonate liés au topiramate.

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

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

La fréquence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate au cours d'essais contrôlés par placebo sur la prophylaxie de la migraine menés chez des adultes 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. Lors de ces essais, la fréquence 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. La fréquence de l'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. La fréquence des 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 âgés de seulement 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, la fréquence 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, la fréquence 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, la fréquence 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, la fréquence 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, Fonction rénale, 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 la 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 traité par le 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 traité par le 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 au départ et à intervalles réguliers durant le traitement par le topiramate. Si une acidose métabolique apparaît et persiste, on doit envisager de réduire la dose ou d'arrêter de façon graduelle le traitement par le topiramate. Si on décide de continuer d'administrer le topiramate au patient malgré une acidose persistante, on doit envisager un traitement alcalin.

Baisse du taux de potassium sérique pendant la coadministration d'hydrochlorothiazide
Lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses, on a observé une baisse plus marquée du taux de potassium sérique par rapport aux valeurs initiales dans le cas d'un traitement associant l'hydrochlorothiazide au topiramate que dans le cas d'une monothérapie par l'un ou l'autre de ces médicaments. À la fin de chaque période de traitement, 27 % (3/11) des sujets sous topiramate seul et 25 % (3/12) des sujets sous hydrochlorothiazide seul avaient un taux de potassium sérique < 3,6 mEq/litre, comparativement à 61 % (14/23) des sujets recevant les deux traitements en association. L'un des sujets hypokaliémiques recevant les traitements en concomitance avait aussi obtenu des résultats anormaux à l'ECG (variation non spécifique des ondes ST-T) qui pourraient être liés à la baisse des taux de potassium plasmatiques. Il faut faire preuve de prudence lors de la coadministration d'topiramate et de l'hydrochlorothiazide (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses, Hydrochlorothiazide).

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, APO-TOPIRAMATE doit être administré avec prudence étant donné que leur clairance du topiramate se trouve réduite par rapport aux sujets qui ont une fonction hépatique normale.

Surveillance et examens de laboratoire

Dans le cadre d'essais cliniques, il a été observé que le taux sérique de bicarbonate diminuait de 4 mmol/litre en moyenne et que le taux sérique d'ion chlorure augmentait de 4 mmol/litre en moyenne chez des sujets recevant du topiramate (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme).

Le topiramate pris seul ou en traitement concomitant avec l'acide valproïque peut causer une hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Hyperammoniémie et encéphalopathie).

Hypokaliémie observée lors d'un traitement en association avec l'hydrochlorothiazide : Lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses avec l'hydrochlorothiazide, un diurétique, la proportion de patients présentant un taux de potassium sérique inférieur à 3,6 mEq/litre était plus élevée à la fin du traitement d'association qu'à la fin du traitement par l'un ou l'autre des médicaments en

monothérapie : 27 % (3/11) des sujets sous topiramate seul et 25 % (3/12) des sujets sous hydrochlorothiazide seul, comparativement à 61 % (14/22) des sujets recevant les deux traitements en association (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Baisse du taux de potassium sérique lors de la coadministration d'hydrochlorothiazide et 9.4 Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses, Hydrochlorothiazide).

Système nerveux

Effets sur le système nerveux central (SNC)

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

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

Dans le cadre des essais contrôlés sur le traitement d'appoint de l'épilepsie avec le topiramate, ces événements étaient habituellement légers à modérés et survenaient ordinairement au début du traitement. Bien que la fréquence du ralentissement psychomoteur ne semble pas être proportionnelle à la dose, la fréquence des troubles du langage et de la difficulté à se concentrer ou à maintenir son attention augmentait au fur et à mesure qu'on augmentait la posologie lors des six études à double insu, ce qui indique que ces manifestations seraient proportionnelles à la dose (voir 8.1 Aperçu des effets indésirables, Épilepsie, Traitement d'appoint).

Lors d'essais portant sur la prévention de la migraine, les événements liés au système nerveux central et les événements psychiatriques ont également été rapportés plus fréquemment chez des patients recevant le topiramate. Ces événements comprenaient : anorexie, étourdissements, difficultés de mémoire, somnolence, troubles du langage et difficulté à se concentrer et à maintenir son attention. La plupart de ces événements ont été d'intensité légère à modérée, et certains ont entraîné l'abandon du traitement (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Prophylaxie de la migraine).

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

Paresthésie

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

Fonction visuelle

Syndrome associant myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

On a signalé chez des patients recevant du topiramate un syndrome consistant en une myopie aiguë associée à un glaucome secondaire à angle fermé. 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 : diplopie, 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 tension oculaire, scotome (tache aveugle ou perte partielle de la vue) et perte de vue bilatérale soudaine. Un épanchement supraciliaire peut accompagner ce syndrome, causant un déplacement du cristallin et de l'iris vers l'avant, avec un glaucome secondaire à angle fermé. Ces symptômes se présentent généralement entre quelques jours et un mois après le commencement du traitement par 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 topiramate a été signalé chez des enfants de même que chez des adultes. Le traitement principal pour corriger ces symptômes consiste à interrompre le traitement par APO-TOPIRAMATE aussi rapidement que possible, selon le jugement du médecin traitant. D'autres mesures, en plus de l'interruption du traitement par APO-TOPIRAMATE, peuvent s'avérer utiles (voir 8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché).

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

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

La maculopathie, comprenant les anomalies du champ visuel, a été très rarement signalée dans les rapports depuis la commercialisation (voir 8.5 Effets indésirables observées 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.

Fonction psychiatrique

Idées et comportements suicidaires

On a signalé des comportements et des idées suicidaires chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications.

Tous les patients traités par des antiépileptiques, quelle qu'en soit l'indication, doivent être surveillés afin de déceler tout signe d'idées ou de comportements suicidaires pour qu'un traitement approprié soit envisagé. Les patients (et leurs soignants) doivent être informés de consulter un médecin en cas

d'apparition de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

Une méta-analyse de la FDA portant sur des essais randomisés et contrôlés par placebo, dans lesquels des antiépileptiques étaient utilisés pour des indications variées, a mis en évidence une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. Le mécanisme expliquant ce risque n'est pas connu.

Un total de 43 892 patients ont été traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo inclus dans la méta-analyse. Environ 75 % des patients de ces essais cliniques étaient traités pour des indications autres que l'épilepsie. Dans la majorité des indications non épileptiques, le traitement (par antiépileptique ou par placebo) était administré en monothérapie. Les patients épileptiques représentaient environ 25 % du nombre total de patients traités dans le cadre des études cliniques contrôlées par placebo, et pour la majorité d'entre eux, le traitement (antiépileptique ou placebo) était administré en traitement d'appoint à d'autres antiépileptiques (c.-à-d. que les patients des deux groupes ont reçu au moins un antiépileptique). Ainsi, la légère augmentation de risque d'idées et de comportements suicidaires rapportée par la méta-analyse (0,43 % pour les patients sous antiépileptique par rapport à 0,24 % pour les patients sous placebo) repose en grande partie sur des patients qui ont reçu le traitement en monothérapie (antiépileptique ou placebo) pour des indications autres que l'épilepsie. La méthodologie de l'étude ne permet pas d'estimer le risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des antiépileptiques, puisque cette population était minoritaire et que la comparaison entre le médicament et le placebo était confondue par l'emploi d'un traitement antiépileptique d'appoint dans les deux groupes.

Fonction rénale

Calculs rénaux

Un total de 32 patients (1,9 %) sur 1 715 exposés au topiramate pendant son développement comme traitement d'appoint de l'épilepsie ont signalé la survenue de calculs rénaux, ce qui représente une fréquence environ 10 fois plus élevée de celle prévue dans une population similaire non traitée (rapport h/f : 27 hommes sur 1 092; 5 femmes sur 623). Dans les études à double insu portant sur le traitement de l'épilepsie en monothérapie, un total de huit patients adultes sur 886 (0,9 %) ont signalé l'apparition de calculs rénaux. Dans la population générale, les facteurs de risque de la formation de calculs rénaux incluent le sexe (masculin), l'âge (entre 20 et 50 ans), la formation antérieure de calculs, des antécédents familiaux de néphrolithiase et une hypercalciurie (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolism, Acidose métabolique). L'analyse par régression logistique des données des études cliniques n'a pas permis aux investigateurs d'établir de rapport entre la formation de calculs rénaux et la posologie moyenne du topiramate, la durée du traitement par le topiramate ou l'âge. Parmi les facteurs de risque évalués, seul le sexe masculin a présenté un lien avec la formation de calculs rénaux. Chez les enfants, on n'a observé aucune formation de calculs rénaux.

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

Les patients, spécialement ceux qui sont prédisposés à la néphrolithiase, peuvent présenter un risque plus élevé de former des calculs rénaux et de montrer des signes et symptômes associés tels que colique

néphrétique, douleur rénale ou douleur au flanc. Un apport hydrique plus important permet d'augmenter le débit urinaire et de réduire ainsi la concentration de substances intervenant dans la formation de calculs. On recommande donc une hydratation suffisante pour réduire ce risque. Aucun des facteurs de risque de néphrolithiase ne permet de prévoir de façon certaine la formation de calculs pendant le traitement par topiramate.

Ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale
La principale voie d'élimination du topiramate sous forme inchangée et de ses métabolites est le rein. L'élimination rénale dépend de la fonction rénale et est indépendante de l'âge. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 70 mL/min/1,73 m^2) ou de maladie rénale au stade terminal et sous hémodialyse, on doit parfois attendre 10 à 15 jours avant d'observer des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre, par comparaison avec quatre à huit jours chez les patients dont la fonction rénale est normale. Comme pour tous les patients, le schéma d'ajustement posologique doit être guidé par les résultats cliniques obtenus (c'est-à-dire la maîtrise des crises et la limitation des effets secondaires), en tenant compte du fait que le délai avant l'atteinte de l'état d'équilibre plasmatique avec chaque dose peut être plus long chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir 4.1 Considérations posologiques).

Appareil cutané
Des réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson [SSJ] et nécrolyse épidermique toxique [NET]) ont été signalées chez des patients sous 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 des patients recevant une monothérapie. La période de latence le 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 le 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'APO-TOPIRAMATE doit être arrêtée.

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse
APO-TOPIRAMATE peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. De tels cas ont été signalés avec le topiramate utilisé en monothérapie ou dans le cadre d'une polythérapie.

Utilisation pour la prophylaxie de la migraine
Traitement prophylactique de la migraine : APO-TOPIRAMATE est contre-indiqué dans l'indication prophylaxie de la migraine pendant la grossesse et chez les femmes en mesure de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception hautement efficace. (voir 2. Contre-indications et 4.1 Considérations posologiques).

Pour le traitement de l'épilepsie
APO-TOPIRAMATE ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques potentiels.

Si la décision est prise d'utiliser APO-TOPIRAMATE, les femmes qui ne prévoient pas de grossesse doivent utiliser une contraception hautement efficace (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses, Contraceptifs). Avant de commencer un traitement par

topiramate chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être effectué.

Si une femme envisage une grossesse, une visite préconceptionnelle est recommandée afin de réévaluer le traitement et d'envisager d'autres options thérapeutiques.
Les femmes qui planifient une grossesse doivent être informées des risques et avantages relatifs de l'utilisation d'APO-TOPIRAMATE pendant la grossesse, et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées pour ces patientes (voir Renseignements destinés aux patient·e·s). 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. En cas d'administration au cours du premier trimestre, une surveillance prénatale attentive doit être effectuée (voir Renseignements destinés aux patient·e·s).

Risque tératogène
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, ont été notées 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.

- **Malformations congénitales**

Les données provenant des registres des grossesses (voir plus bas) indiquent que les nouveau-nés exposés au topiramate *in utero* présentent un risque accru de malformations congénitales (par exemple, fente labiale et/ou palatine (fente buccale), hypospadias et anomalies touchant différents appareils et systèmes de l'organisme, y compris les membres et le coeur).

De plus, les données provenant de ces registres et d'autres études indiquent que l'utilisation d'antiépileptiques 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 par 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 antiépileptiques, y compris le topiramate.

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. L'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 %.

- **PAG (petits poids pour l'âge gestationnel)**

Les données des registres sur le topiramate en monothérapie ont indiqué une prévalence plus élevée des cas de faible poids à la naissance (< 2 500 g), comparativement à un groupe de référence ne prenant aucun antiépileptique. 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, de manière dépendante 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 d'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 % comparativement 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 entre le faible poids à la naissance et le PAG.

- **Troubles du neurodéveloppement**

Des troubles du neurodéveloppement (dont des troubles du spectre de l'autisme, des troubles de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et des déficiences intellectuelles) ont été signalés chez des enfants nés de mères épileptiques traitées pendant la grossesse par du topiramate en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antiépileptiques. Les résultats des études portant sur le risque de troubles du neurodéveloppement liés à une exposition prénatale au topiramate sont contradictoires, mais aucun risque ne peut être exclu.

- **Acidose métabolique**

Le traitement par APO-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 pendant l'accouchement. Les patientes enceintes doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler la présence d'acidose métabolique, et recevoir un traitement comme si elles n'étaient pas enceintes. Les nouveau-nés de mères traitées par APO-TOPIRAMATE doivent faire l'objet d'une surveillance visant à 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, Système endocrinien et métabolisme, Acidose métabolique).

Travail et accouchement

Il existe un risque accru de travail et d'accouchement prématurés associé à l'utilisation des antiépileptiques, y compris le topiramate.

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.

Femmes en mesure de procréer

Des conseils spécialisés doivent être donnés aux femmes en mesure de procréer. La nécessité d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques doit être réexaminée lorsqu'une femme envisage de devenir enceinte. Chez les femmes enceintes traitées pour l'épilepsie, l'arrêt brutal du traitement

antiépileptique doit être évité car cela peut entraîner des crises convulsives qui pourraient avoir de graves conséquences pour la femme et l'enfant à naître. La monothérapie doit être privilégiée dans la mesure du possible car un traitement par plusieurs antiépileptiques pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales que la monothérapie, selon les antiépileptiques associés.

Afin de recueillir des renseignements sur les effets de l'exposition à APO-TOPIRAMATE *in utero*, il est conseillé aux médecins de recommander à leurs patientes enceintes prenant APO-TOPIRAMATE de s'inscrire au registre nord-américain des grossesses exposées à des antiépileptiques (NAAED, North American Antiepileptic Drug). 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. On trouvera des renseignements sur le registre (en anglais) sur le site Web http://www.aedpregnancyregistry.org.

7.1.2. Allaitement

Le topiramate est excrété dans le lait des rates en lactation. L'excrétion du topiramate dans le lait maternel humain n'a pas été évaluée dans des études contrôlées. Toutefois, certaines observations chez les patientes indiquent 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 APO-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 si l'on administre de la quinine à une femme qui allaite.

7.1.3. Enfants

Épilepsie
L'innocuité et l'efficacité du topiramate chez des patients de moins de deux ans n'ont pas été établies dans le cadre d'un traitement d'appoint 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 à répartition aléatoire, 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 d'appoint administré en concomitance avec un antiépileptique 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 urée sanguine
Le topiramate a augmenté la proportion de patients ayant présenté un taux accru de créatinine (toutes doses de topiramate confondues : 5 % p/r au placebo : 0 %), d'urée sanguine (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 la fréquence des 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 de la proportion de patients dont le nombre total d'éosinophiles a changé, 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 %.

On a noté une augmentation moyenne de la phosphatase alcaline liée à la dose. La portée clinique de ces observations est incertaine.

Le topiramate a entraîné une fréquence accrue de l'hyperammoniémie liée à la dose en cours de traitement (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Hyperammoniémie et encéphalopathie).

Le traitement par le topiramate pendant 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, Système endocrinien et métabolisme, Acidose métabolique et 8 Effets indésirables).

Essai ouvert sur l'épilepsie
Dans le cadre d'un essai ouvert portant sur le traitement d'appoint 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 de 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. La fréquence de ces anomalies 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 chez les enfants (> 2 ans) : L'administration du topiramate est associée à des pertes de poids chez certains enfants, en général vers le début du traitement. Parmi les enfants traités dans le cadre d'essais cliniques pendant au moins un an et ayant subi des pertes pondérales, 96 % ont commencé à reprendre du poids au cours de la période d'essai. Chez les sujets âgés de deux à quatre ans, l'écart moyen de poids à 12 mois par rapport au début de l'essai (n = 25) a été de + 0,7 kg (fourchette allant de -1,1 à 3,2); à 24 mois (n = 14), l'écart moyen a été de +2,2 kg (fourchette de -1,1 à 6,1). Chez les enfants âgés de cinq à dix ans, l'écart moyen de poids à 12 mois par rapport au début de l'essai (n = 88) a été de + 0,7 kg (fourchette de - 6,7 à 11,8); à 24 mois (n = 67), l'écart moyen a été de +3,3 kg (fourchette de - 8,6 à 20,0). Des pertes de poids, le plus souvent associées à l'anorexie ou à des changements d'appétit, ont été signalées comme événements indésirables chez 9 % des enfants traités par le topiramate. Les effets à long terme d'une diminution du gain pondéral chez les enfants ne sont pas connus.

7.1.4. Personnes âgées

Il existe peu d'information sur l'emploi d'APO-TOPIRAMATE chez les patients âgés de 65 ans ou plus, mais on doit envisager la possibilité d'anomalies de la fonction rénale liées à l'âge (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

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

Épilepsie

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

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

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

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

Traitement d'appoint
Adultes
Quand le topiramate a été administré à raison de 200 à 400 mg/jour en association avec d'autres antiépileptiques lors d'études contrôlées, les événements indésirables observés le plus fréquemment chez les patients adultes prenant le topiramate, et ne semblant pas être proportionnels à la dose dans cet intervalle posologique, ont été : somnolence, étourdissements, ataxie, troubles de la parole et problèmes d'élocution associés, ralentissement psychomoteur, nystagmus et paresthésie (voir le tableau 5).

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

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

Enfants
Lors d'essais cliniques internationaux menés chez des enfants, les événements indésirables associés à l'utilisation du topiramate à raison de 5 à 9 mg/kg/jour et observés davantage chez les patients traités par le topiramate ont été les suivants : fatigue, somnolence, anorexie, nervosité, difficulté à se concentrer et/ou troubles de l'attention, troubles de la mémoire, réactions

d'agressivité, perte de poids (voir le tableau 10).

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

L'analyse des données sur l'innocuité chez les patients recevant le topiramate comme traitement d'appoint dans des études à double insu et sans insu (1 446 adultes et 303 enfants) a indiqué un profil similaire d'événements indésirables.

Prophylaxie de la migraine
Durant les essais contrôlés sur la prophylaxie de la migraine menés 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, dysgueusie et nausée (voir le tableau 7). La plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée et se sont produits plus souvent durant la période d'ajustement de la dose que durant la période d'entretien.

Sur les 1 135 patients exposés au topiramate lors des études contrôlées par placebo, 25 % ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables, contre 10 % des 445 patients recevant un placebo. Les événements indésirables les plus fréquents associés à l'arrêt du traitement par les patients sous topiramate comprenaient : paresthésie (6,7 %), fatigue (4,3 %), nausées (4,0 %), difficultés à se concentrer/troubles de l'attention (2,9 %), insomnie (2,7 %), anorexie (2,1 %) et étourdissements (2,0 %).

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

8.2. Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, Les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux obtenus en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Épilepsie

Monothérapie

Le tableau 4 présente 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; la fréquence de ces événements dans tous les groupes de traitement était d'au moins 2 % et supérieure à la fréquence observée avec le placebo.

Tableau 4 : Fréquence des événements indésirables survenus en cours de traitement lors des études sur la monothérapie menées chez des adultes[a] (événements survenus chez ≥ 2 % des patients traités dans tous les groupes sous topiramate)

Appareil ou système organique Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour) 50-100 (n = 444)	 200-400 (n = 329)	 500 (n = 113)
Organisme entier – troubles d'ordre général			
Fatigue	18	18	19
Lésions	9	8	4
Asthénie	4	5	4
Dorsalgie	3	2	5
Douleur	3	2	5
Douleur dans la poitrine	2	2	3
Fièvre	1	2	3
Syncope	2	1	1
Douleur aux jambes	2	2	1
Œdème périphérique	1	< 1	2
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique			
Paresthésie	23	39	38
Céphalées	23	16	19
Étourdissements	16	13	13
Hypoesthésie	5	5	12
Troubles du langage	4	5	6
Ataxie	3	5	4
Trouble de la parole/problèmes d'élocution associés	2	3	3
Vertige	2	3	4
Tremblements	3	2	3
Hypertonie	1	2	2
Contractions musculaires involontaires	1	2	4
Troubles sensoriels	1	1	4
Migraine	2	1	1
Anomalies de la coordination	1	1	3
Aggravation de crises convulsives	1	0	2

Appareil ou système organique Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour) 50-100 (n = 444)	 200-400 (n = 329)	 500 (n = 113)
Convulsions grand mal	< 1	1	2
Anomalies de la démarche	< 1	< 1	3
Dyskinésie	0	0	2
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	11	12	12
Diarrhée	6	8	12
Douleur abdominale	6	8	7
Dyspepsie	5	5	4
Vomissements	4	3	2
Constipation	2	3	1
Sécheresse de la bouche	1	2	6
Gastro-entérite	2	1	2
Gastrite	1	2	2
Mal de dents	1	1	2
Trouble gastro-intestinal non précisé[b]	< 1	< 1	2
Hémorroïdes	< 1	< 1	2
Stomatite ulcérative	< 1	0	2
Troubles auditifs et vestibulaires			
Acouphènes	1	2	2
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaques			
Palpitations	1	1	4
Tachycardie	1	0	2
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Perte de poids	9	14	18
Troubles de l'appareil musculosquelettique			
Arthralgie	3	4	4
Myalgie	2	1	2
Faiblesse musculaire	1	1	2
Dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation			
Épistaxis	1	2	1
Hématome	0	0	2
Troubles psychiatriques			
Somnolence	11	15	19
Anorexie	8	14	11
Insomnie	9	8	9
Trouble de la mémoire non précisé[b]	6	10	9
Dépression	7	10	4
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	6	9	8
Nervosité	6	7	8

Appareil ou système organique Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour) 50-100 (n = 444)	 200-400 (n = 329)	 500 (n = 113)
Troubles de l'humeur	5	6	4
Anxiété	4	6	5
Confusion	4	5	7
Ralentissement psychomoteur	2	5	8
Trouble cognitif non précisé[b]	2	3	3
Agitation	2	2	3
Labilité émotionnelle	1	3	2
Réaction d'agressivité	2	1	2
Baisse de la libido	1	2	1
Aggravation de la dépression	< 1	2	3
Impuissance	1	1	2
Troubles de l'appareil reproducteur chez la femme			
Troubles menstruels	3	1	8
Dysménorrhée	2	2	0
Saignements intermenstruels	2	1	0
Ménorragie	1	1	2
Grossesse non prévue	1	1	2
Mastite	0	0	2
Troubles de l'appareil reproducteur chez l'homme			
Éjaculation précoce	0	0	2
Troubles du mécanisme de résistance			
Infection virale	5	9	6
Otite moyenne	2	1	2
Affections respiratoires			
Infection des voies respiratoires supérieures	15	13	10
Pharyngite	5	5	2
Sinusite	3	4	6
Rhinite	3	3	5
Bronchite	2	2	1
Toux	2	2	2
Dyspnée	1	2	1
Pneumonie	1	< 1	3
Troubles de la peau et des annexes cutanées			
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

Appareil ou système organique Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour) 50-100 (n = 444)	 200-400 (n = 329)	 500 (n = 113)
Troubles des organes des sens (autres)			
Dysgueusie	3	5	6
Troubles génito-urinaires			
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 vue			
Anomalie de la vue	3	4	4
Diplopie	1	1	2

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

b. SAP : sans autre précision.

Traitement d'appoint

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

Tableau 5 : Fréquence des événements indésirables survenus en cours de traitement lors d'études contrôlées par placebo sur le traitement d'appoint de l'épilepsie par le topiramate chez des adultes[a,b] (événements survenus chez ≥ 2 % des patients traités par le topiramate et plus fréquemment chez les patients recevant le topiramate que chez ceux recevant un placebo)

Appareil ou système organique Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour) Placebo (n = 216)	 200-400 (n = 113)	 600-1 000 (n = 414)
Organisme entier			
Asthénie	1,4	8,0	3,1
Dorsalgie	4,2	6,2	2,9
Douleur dans la poitrine	2,8	4,4	2,4
Symptômes de type pseudo-grippal	3,2	3,5	3,6
Douleur aux jambes	2,3	3,5	3,6
Bouffées de chaleur	1,9	2,7	0,7
Système nerveux			
Étourdissements	15,3	28,3	32,1
Ataxie	6,9	21,2	14,5
Trouble de la parole/problèmes d'élocution associés	2,3	16,8	11,4
Nystagmus	9,3	15,0	11,1
Paresthésie	4,6	15,0	19,1

Appareil ou système organique Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour) Placebo (n = 216)	 200-400 (n = 113)	 600-1 000 (n = 414)
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			
Nausées	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
Métabolisme et 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
Trouble 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 d'agressivité	0,5	2,7	2,9
Apathie	0	1,8	3,1
Dépersonnalisation	0,9	1,8	2,2
Labilité émotionnelle	0,9	1,8	2,7
Appareil reproducteur de la femme	(n = 59)	(n = 24)	(n = 128)
Douleurs mammaires	1,7	8,3	0
Dysménorrhée	6,8	8,3	3,1
Troubles menstruels	0	4,2	0,8
Appareil reproducteur masculin	(n = 157)	(n = 89)	(n = 286)
Troubles prostatiques	0,6	2,2	0
Appareil respiratoire			
Pharyngite	2,3	7,1	3,1
Rhinite	6,9	7,1	6,3
Sinusite	4,2	4,4	5,6
Dyspnée	0,9	1,8	2,4
Peau et annexes			
Prurit	1,4	1,8	3,1
Vision			
Diplopie	5,6	14,2	10,4
Anomalie de la vue	2,8	14,2	10,1
Anomalies leucocytaires et troubles du SRE			
Leucopénie	0,5	2,7	1,2

Appareil ou système organique Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour) Placebo (n = 216)	 200-400 (n = 113)	 600-1 000 (n = 414)

[a] Les patients de ces études recevaient un ou deux médicaments antiépileptiques concomitants avec le topiramate ou un placebo.

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

Le tableau 6 présente les événements indésirables liés à la dose.

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

Événement indésirable	Placebo (n = 216)	Posologie du topiramate (mg/jour) 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 présente les événements indésirables signalés chez des patients ayant participé à quatre études multicentriques, à répartition aléatoire, en groupes parallèles, contrôlées par placebo et à double insu portant sur la prophylaxie de la migraine, dont le taux d'incidence était ≥ 2 % dans tout groupe de traitement par le topiramate et supérieur au taux du groupe placebo.

Tableau 7 : Fréquence (%) des événements indésirables survenus en cours de traitement lors d'études sur la migraine contrôlées par placebo (fréquence de 2 % dans tous les groupes sous topiramate, et supérieure à celle du groupe placebo)[a]

Système organique/ événement indésirable	Placebo (n = 445)	Posologie du topiramate (mg/jour) 50 (n = 235)	 100 (n = 386)	 200 (n = 514)
Organisme entier – troubles d'ordre général				
Fatigue	11	14	15	19
Lésions	7	9	6	6

Système organique/ événement indésirable	**Placebo (n = 445)**	**Posologie du topiramate (mg/jour)**		
		50 (n = 235)	**100 (n = 386)**	**200 (n = 514)**
Asthénie	1	< 1	2	2
Fièvre	1	1	1	2
Symptômes de type pseudo-grippal	< 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 de la parole/problèmes d'élocution associés	< 1	1	< 1	2
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	8	9	13	14
Diarrhée	4	9	11	11
Douleur abdominale	5	6	6	7
Dyspepsie	3	4	5	3
Sécheresse de la bouche	2	2	3	5
Vomissements	2	1	2	3
Gastro-entérite	1	3	3	2
Troubles auditifs et vestibulaires				
Acouphènes	1	< 1	1	2
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Perte de poids	1	6	9	11
Soif	< 1	2	2	1
Troubles de l'appareil musculosquelettique				
Arthralgie	2	7	3	1
Néoplasmes				
Néoplasme SAP[c]	< 1	2	< 1	< 1
Troubles psychiatriques				
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
Baisse de la libido	1	1	1	2

Système organique/ événement indésirable	**Placebo (n = 445)**	**Posologie du topiramate (mg/jour)**		
		50 (n = 235)	**100 (n = 386)**	**200 (n = 514)**
Dépression accentuée	1	1	2	2
Agitation	1	2	2	1
Troubles cognitifs SAP[c]	1	< 1	2	2
Troubles de l'appareil reproducteur chez la femme				
Troubles menstruels	2	3	2	2
Troubles de l'appareil reproducteur masculin				
Éjaculation précoce	0	3	0	0
Troubles du mécanisme de résistance				
Infection virale	3	4	4	3
Otite moyenne	< 1	2	1	1
Affections respiratoires				
Infection des voies respiratoires supérieures	12	13	14	12
Sinusite	6	10	6	8
Pharyngite	4	5	6	2
Toux	2	2	4	3
Bronchite	2	3	3	3
Dyspnée	2	1	3	2
Rhinite	1	1	2	2
Troubles de la peau et des annexes cutanées				
Prurit	2	4	2	2
Autres troubles des organes des sens				
Dysgueusie	1	15	8	12
Perte du goût	< 1	1	1	2
Troubles génito-urinaires				
Infection des voies urinaires	2	4	2	4
Calculs rénaux	0	0	1	2
Troubles de la vue				
Anomalie de la vue	< 1	1	2	3
Vue trouble[b]	2	4	2	4
Conjonctivite	1	1	2	1

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

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

[c] SAP : sans autre précision.

Le tableau 8 présente les événements indésirables liés à la dose.

Tableau 8 : Fréquence (%) des événements indésirables liés à la dose provenant des essais sur la migraine contrôlés par placebo[a]

Événement indésirable	Posologie du topiramate (mg/jour)			
	Placebo (n = 445)	50 (n = 235)	100 (n = 386)	200 (n = 514)
Paresthésie	6	35	51	49
Fatigue	11	14	15	19
Nausées	8	9	13	14
Anorexie	6	9	15	14
Étourdissements	10	8	9	12
Perte de poids	1	6	9	11
Trouble de la mémoire SAP[b]	2	7	7	11
Diarrhée	4	9	11	11
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	2	3	6	10
Somnolence	5	8	7	10
Hypoesthésie	2	6	7	8
Anxiété	3	4	5	6
Dépression	4	3	4	6
Troubles de l'humeur	2	3	6	5
Sécheresse de la bouche	2	2	3	5
Confusion	2	2	3	4
Contractions musculaires involontaires	1	2	2	4
Anomalies de la vision	< 1	1	2	3
Calculs rénaux	0	0	1	2

[a] La fréquence des événements indésirables dans le groupe 200 mg/jour était supérieure de 2 % ou plus à celle des groupes placebo et 50 mg/jour.
[b] SAP : sans autre précision.

Autres événements indésirables observés durant les essais cliniques sur la migraine

Durant l'ensemble des études cliniques sur le traitement prophylactique de la migraine (y compris la phase à double insu et la prolongation ouverte), le topiramate a été administré à 1 367 patients. Durant ces études, les investigateurs cliniques ont noté tous les événements indésirables en utilisant leur propre terminologie. Pour obtenir une estimation acceptable de la proportion de personnes ayant subi des événements indésirables, on a regroupé les événements de types similaires dans un petit nombre de catégories standard en utilisant la terminologie modifiée du dictionnaire des effets indésirables des médicaments de l'OMS (WHOART).

Les événements indésirables supplémentaires suivants, non décrits précédemment, ont été signalés par plus de 1 % des 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 : céphalées, vertiges, tremblements, trouble sensoriel, aggravation de la migraine
Troubles gastro-intestinaux : constipation, reflux gastro-œsophagien, trouble dentaire
Troubles du système musculosquelettique : myalgie
Troubles des plaquettes, du saignement et de la coagulation : épistaxis
Troubles du système reproducteur féminin : saignements intermenstruels
Troubles du mécanisme de résistance : infection, candidose génitale
Troubles du système respiratoire : pneumonie, asthme

Troubles de la peau et des annexes : éruption cutanée, alopécie
Troubles de la vision : anomalie de l'accommodation, douleur oculaire

8.2.1. Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants

Épilepsie

Monothérapie

Le tableau 9 présente les événements indésirables apparus en cours de traitement 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 : Fréquence des événements indésirables survenus en cours de traitement lors d'études sur la monothérapie menées chez des enfants âgés de 6 à 16 ans[a] (événements survenus chez ≥ 2 % des patients traités dans tous les groupes sous topiramate)

	Posologie du topiramate (mg/jour)		
Appareil ou système/ événement indésirable	**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
Lésions	4	2	14
Asthénie	0	3	7
Dorsalgie	2	2	0
Réaction allergique	1	1	7
Allergie	0	1	7
Symptômes de type pseudo-grippal	0	0	7
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique			
Céphalées	27	17	29
Étourdissements	9	8	0
Paresthésie	4	11	7
Troubles du langage	0	3	7
Convulsions grand mal	2	0	7
Hypertonie	0	0	7
Hyperkinésie	2	0	21
Migraine	2	1	0
Contractions musculaires involontaires	1	2	0
Tremblements	2	0	0
Vertige	0	3	0
Crampes dans les jambes	2	0	0
Anomalies de la démarche	2	0	0

	Posologie du topiramate (mg/jour)		
Appareil ou système/ événement indésirable	**50-100 (n = 125)**	**200-400 (n = 106)**	**500[b] (n = 14)**
Troubles du collagène			
Réponse auto-anticorps	0	0	7
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	9	7	7
Vomissements	8	6	14
Douleur abdominale	6	4	14
Nausées	4	5	14
Gastro-entérite	6	0	7
Constipation	1	0	7
Trouble gastro-intestinal non précisé[c]	0	0	7
Dyspepsie	2	1	0
Mal de dents	1	1	7
Troubles auditifs et vestibulaires			
Maux d'oreille	2	0	0
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Perte de poids	5	14	0
Acidose	0	0	7
Troubles de l'appareil musculosquelettique			
Arthralgie	1	2	7
Dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles 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
Troubles de l'humeur	2	8	0
Trouble de la mémoire non précisé[c]	4	2	14
Trouble cognitif non précisé[c]	1	6	0
Ralentissement psychomoteur	3	3	0
Réaction d'agressivité	2	3	7
Dépression	0	5	0
Trouble du sommeil	2	2	0
Trouble de la personnalité (comportement)	2	2	0
Anxiété	2	1	0
Confusion	0	3	0
Labilité émotionnelle	2	1	0
Anomalies érythrocytaires			

	Posologie du topiramate (mg/jour)		
Appareil ou système/ événement indésirable	**50-100 (n = 125)**	**200-400 (n = 106)**	**500[b] (n = 14)**
Anémie	1	2	0
Troubles de l'appareil reproducteur chez la femme			
Vaginite	0	0	13
Dysménorrhée	2	2	0
Saignements intermenstruels	0	2	0
Troubles de l'appareil reproducteur chez l'homme			
Trouble testiculaire	2	0	0
Troubles du mécanisme de résistance			
Infection virale	4	7	7
Infection	2	6	0
Otite moyenne	2	1	7
Affections respiratoires			
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 cutanées			
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 génito-urinaires			
Incontinence urinaire	2	2	7
Calculs rénaux	0	0	7
Fréquence mictionnelle	0	2	0
Infection des voies urinaires	2	0	0
Troubles vasculaires			
Bouffées vasomotrices	1	4	7
Troubles de la vue			
Conjonctivite	2	2	0

	Posologie du topiramate (mg/jour)		
Appareil ou système/ événement indésirable	**50-100 (n = 125)**	**200-400 (n = 106)**	**500[b] (n = 14)**

a. Les chiffres représentent le pourcentage de patients ayant signalé un événement indésirable donné. Certains patients peuvent avoir signalé plus d'un événement indésirable pendant l'étude et peuvent être inclus dans plusieurs catégories d'événements indésirables.
b. Étant donné le nombre restreint de patients (n = 14) dans le groupe topiramate à 500 mg, une fréquence de 7 % représente un patient.
c. SAP : sans autre précision.

Traitement d'appoint

Le tableau 10 présente les événements indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 2 % des enfants traités à raison de 5 à 9 mg/kg/jour de topiramate lors d'études à double insu contrôlées par placebo sur le traitement d'appoint de l'épilepsie; ces événements ont été constatés en plus grand nombre chez ces patients que chez ceux sous placebo.

Tableau 10 : Fréquence (%) des événements indésirables survenus en cours de traitement lors d'études cliniques internationales sur le traitement d'appoint de l'épilepsie menées chez des enfants âgés de 2 à 16 ans[a,b] (événements survenus chez ≥ 2 % des patients traités par le topiramate et plus fréquemment chez les patients recevant le topiramate que chez ceux sous placebo)

Appareil ou système organique/ Événement indésirable	**Placebo (n = 101)**	**Topiramate (n = 98)**
Organisme entier – Troubles généraux		
Fatigue	5	16,3
Lésions	12,9	14,3
Réaction allergique	1	2
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique		
Anomalies de la démarche	5	8,2
Ataxie	2	6,1
Hyperkinésie	4	5,1
Étourdissements	2	4,1
Trouble de la parole/problèmes d'élocution associés	2	4,1
Aggravation de crises convulsives	3	3,1
Hyporéflexie	0	2
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	5	6,1
Salivation accrue	4	6,1
Constipation	4	5,1
Gastro-entérite	2	3,1
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Perte de poids	1	9,2
Soif	1	2
Dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation		

Appareil ou système organique/ Événement indésirable	Placebo (n = 101)	Topiramate (n = 98)
Purpura	4	8,2
Épistaxis	1	4,1
Troubles nerveux		
Somnolence	15,8	25,5
Anorexie	14,9	24,5
Nervosité	6,9	14,3
Trouble de la personnalité (comportement)	8,9	11,2
Difficulté à se concentrer/troubles de l'attention	2	10,2
Réaction d'agressivité	4	9,2
Insomnie	6,9	8,2
Troubles de l'humeur	6,9	7,1
Troubles de la mémoire SAP[c]	0	5,1
Labilité émotionnelle	5	5,1
Confusion	3	4,1
Ralentissement psychomoteur	2	3,1
Troubles de l'appareil reproducteur chez la femme		
Leucorrhée	0	2,3
Troubles du mécanisme de résistance		
Infection virale	3	7,1
Infection	3	3,1
Affections respiratoires		
Infection des voies respiratoires supérieures	36,6	36,7
Pneumonie	1	5,1
Troubles de la peau et des annexes cutanées		
Trouble de la peau	2	3,1
Alopécie	1	2
Dermatite	0	2
Hypertrichose	1	2
Éruption érythémateuse	0	2
Troubles génito-urinaires		
Incontinence urinaire	2	4,1
Troubles de la vue		
Anomalie oculaire	1	2
Anomalie de la vue	1	2
Anomalies leucocytaires et troubles du SRE		
Leucopénie	0	2

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

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

c. SAP : sans autre précision.

8.3. Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

Parmi les événements indésirables signalés moins fréquemment mais qui ont été considérés comme potentiellement importants du point de vue médical, on compte la dysgueusie, des troubles de la cognition (sans autres précisions) et des psychoses ou symptômes psychotiques.

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

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

Dans le cadre d'essais cliniques portant sur le topiramate utilisé pour l'épilepsie, la prophylaxie de la migraine et d'autres indications encore sous investigation (obésité, trouble bipolaire et neuropathie périphérique diabétique), des événements indésirables associés au suicide[‡] sont survenus à un taux de 0,8 % (84 cas/10 846 patients) dans les groupes sous topiramate par rapport à 0,2 % (5 cas/3 150 patients) dans les groupes sous placebo. Bien que la durée moyenne d'exposition ait été plus longue chez les patients sous topiramate (environ 10 mois) que chez ceux sous placebo (environ cinq mois), ces événements indésirables ont présenté une distribution aléatoire au cours de la période d'exposition. Des tentatives de suicide ont été signalées chez 0,3 % (33 cas/10 846 patients) des patients des groupes sous topiramate par rapport à 0 % dans les groupes sous placebo. Parmi ces 33 tentatives de suicide, un suicide accompli a été rapporté dans le cadre d'un essai à double insu sur le trouble bipolaire et trois suicides accomplis ont été signalés lors de la phase ouverte de ces essais sur le trouble bipolaire (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction psychiatrique).

[‡] Les événements indésirables associés au suicide comprennent : idées suicidaires, tentative de suicide, suicide ou tout signe de comportement autodestructeur.

8.5. Effets indésirables observées après la mise en marché

En plus des événements indésirables rapportés au cours d'essais cliniques sur le topiramate, les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients recevant le topiramate sur le marché mondial depuis son homologation initiale. Les effets indésirables signalés spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance à l'échelle mondiale sont présentées au tableau 11. Ces effets sont classés selon leur fréquence et la formule suivante (tous ont été calculés d'après les années-patients d'exposition estimative) :

Très fréquents	≥ 1 sur 10
Fréquents	≥ 1/100 et < 1/10
Peu fréquents	≥ 1/1 000 et < 1/100
Rares	≥ 1/10 000 et < 1/1 000
Très rares	< 1/10 000

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

Tableau 11 : Rapports d'effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance

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

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

[1] voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et metabolism

[2] voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et metabolism, Hyperammoniémie et encéphalopathie et 9.4 Interactions médicament-médicament
[3] voir 7 Mises en garde et précautions, Système nerveux
[4] voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction psychiatrique
[5] voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction visuelle
[6] voir 7 Mises en garde et précautions, 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, Système endocrinien et métabolisme, Acidose métabolique

Diverses pathologies oculaires ont été signalées après la commercialisation du produit, y compris : glaucome à angle fermé, décollement de la rétine, augmentation soudaine de la tension oculaire 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).

L'oligohidrose (diminution de la transpiration) a été observée dans de rares cas avec l'emploi du topiramate. La plupart des cas signalés spontanément depuis la commercialisation ont porté sur des enfants. Parmi les événements indésirables pouvant être liés à des cas potentiels d'oligohidrose, on compte la déshydratation, l'hyperthermie et l'intolérance à la chaleur. Une hydratation appropriée est recommandée avant des activités telles que l'activité physique ou l'exposition à la chaleur (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et metabolism).

Jusqu'à présent, de rares cas d'acidose métabolique ont été signalés spontanément depuis la commercialisation. Dans certains de ces cas, l'acidose s'est résolue après une réduction posologique ou l'arrêt du topiramate (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et metabolism).

De rares cas d'encéphalopathie avec ou sans hyperammoniémie ont été rapportés chez des patients recevant le topiramate en même temps que de l'acide valproïque ou d'autres agents antiépileptiques (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et metabolism, Hyperammoniémie et encéphalopathie et 9.4 Interactions médicament-médicament).

De rares cas de tentative de suicide et d'événements indésirables associés au suicide, y compris des décès, ont été signalés spontanément depuis la commercialisation chez des patients recevant du topiramate en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction 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 majorité de ces cas se sont produits chez des patients qui prenaient d'autres médicaments susceptibles d'entraîner des réactions bulleuses touchant la peau et les muqueuses. Par ailleurs, plusieurs cas concernaient des patients recevant une monothérapie (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cutané).

Les événements indésirables suivants ne font pas partie de la liste ci-dessus, et les données les concernant ne suffisent pas pour appuyer une estimation de leur fréquence ou pour établir un lien de causalité.

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

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique
Fréquent – lymphadénopathie
Peu fréquent – éosinophilie
Troubles du système immunitaire
Peu fréquent– hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition
Peu fréquent – acidose hyperchlorémique.
Troubles psychiatriques
Fréquents – agitation, anorgasmie, trouble de l'excitation sexuelle, affect abrasé, hallucinations auditives, hallucinations visuelles, hypomanie, insomnie de début de nuit, amorphe, manie, insomnie du milieu de la nuit, diminution de la sensation orgasmique, crise de panique, trouble panique, réaction de panique, paranoïa, persévération, trouble de la lecture, état larmoyant, pensées anormales
Troubles du système nerveux
Fréquents – dysarthrie, détérioration mentale, hypogueusie, hyperactivité psychomotrice.
Peu fréquents – hyperesthésie, agueusie, 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.
Troubles 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.
Troubles de l'oreille et du labyrinthe
Peu fréquents – douleur auriculaire, surdité, surdité unilatérale, gêne dans l'oreille, déficience auditive
Troubles cardiaques
Peu fréquents – bradycardie sinusale, bradycardie
Troubles vasculaires
Peu fréquents – hypotension orthostatique, phénomène de Raynaud
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
Peu fréquents – dyspnée à l'effort, congestion nasale, hypersécrétion des sinus paranasaux
Troubles gastro-intestinaux
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.
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif
Fréquents – spasmes musculaires, douleur thoracique musculosquelettique, contractions fasciculaires, raideur musculosquelettique
Peu fréquents– douleur au flanc, fatigue musculaire
Troubles rénaux et urinaires

Fréquents– pollakiurie, hématurie, néphrocalcinose (la majorité des cas de néphrocalcinose ont été rapportés chez les enfants).
Peu fréquents– calculus urétéral, calcul urinaire, douleur rénale, incontinence

Troubles généraux et réactions au point d'administration
Fréquents– irritabilité, indolence, sensation d'ébriété, malaise, froideur des extrémités.
Peu fréquents– sensation de nervosité, œdème généralisé

Investigations
Fréquents – 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.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins
Fréquents – dysfonction érectile.
Peu fréquents – dysfonction sexuelle.

Caractéristiques socio-environnementales
Fréquents – difficultés d'apprentissage.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés
Peu fréquents – hypoesthésie faciale, prurit généralisé, anhidrose, érythème, couleur anormale de la peau, 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 du cytochrome P450 (CYP450). Des études in vitro indiquent que le topiramate n'inhibe pas l'activité enzymatique des isozymes 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 commercialisation 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 oraux, sont décrites à la section 9.4 Interactions médicament-médicament.

9.4. Interactions médicament-médicament

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

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

Tableau 13 : Interactions médicamenteuses pendant le traitement par le topiramate

Antiépileptique concomitant	Antiépileptique Concentration	Topiramate Concentration
Phénytoïne	↔**	↓ 59 %
Carbamazépine (CBZ)	↔	↓ 40 %
Époxyde de CBZ*	↔	N.-É.
Acide valproïque	↓ 11 %	↓ 14 %
Phénobarbital	↔	N.-É.
Primidone	↔	N.-É.
Lamotrigine	↔	↓ 13 %
à des doses de topiramate atteignant 400 mg/jour		

* Pas un agent administré, mais un métabolite actif de la carbamazépine
↔ Pas d'effet sur la concentration plasmatique (changement ≤ 15 %)
** Les concentrations plasmatiques ont augmenté de 25 % chez certains patients, en général ceux qui recevaient la phénytoïne selon un schéma posologique 2 f.p.j.
↓ Baisse des concentrations plasmatiques chez des patients individuels
N.É. Non étudié
AED Antiepileptic drug

Effets du topiramate sur d'autres antiépileptiques
L'association du topiramate à d'autres antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, primidone) n'a pas d'effet sur leur concentration plasmatique à l'état d'équilibre, sauf chez quelques patients chez qui l'ajout du topiramate à la phénytoïne peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

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

L'association du topiramate à la phénytoïne doit être guidée par les résultats cliniques. En général, comme les études cliniques l'ont montré, des ajustements posologiques ne sont pas requis. On doit toutefois vérifier les taux de phénytoïne chez tout patient recevant cet agent et présentant des signes cliniques ou des symptômes de toxicité. Le tableau 13 présente une synthèse des effets de ces interactions sur les concentrations plasmatiques.

Effets d'autres antiépileptiques sur le topiramate

Phénytoïne et carbamazépine
La phénytoïne et la carbamazépine diminuent les concentrations plasmatiques de topiramate. Par conséquent, lorsqu'on ajoute ou retire de la phénytoïne et/ou de la carbamazépine pendant un traitement d'association par APO-TOPIRAMATE, il peut devenir nécessaire d'ajuster la dose d'APO-TOPIRAMATE. Pour ce faire, on doit ajuster la dose jusqu'à l'obtention de l'effet clinique.

Acide valproïque
L'ajout ou le retrait de l'acide valproïque ne produit pas de changements cliniquement significatifs des concentrations plasmatiques de topiramate, et par le fait même, ne demande pas que l'on ajuste la posologie d'APO-TOPIRAMATE. Le tableau 13 présente une synthèse des effets de ces interactions sur les concentrations plasmatiques.

De rares cas d'encéphalopathie avec ou sans hyperammoniémie ont été signalés dans le cadre des rapports de pharmacovigilance chez des patients recevant le topiramate en monothérapie ou en concomitance avec de l'acide valproïque ou d'autres agents antiépileptiques. Dans la majorité de ces cas, on signalait l'administration concomitante de topiramate et d'acide valproïque. Cet effet indésirable n'est pas la conséquence d'une interaction pharmacocinétique entre le topiramate et l'acide valproïque. On doit faire preuve de prudence lorsqu'une polythérapie est nécessaire (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et metabolism, Hyperammoniémie et encéphalopathie et 8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché).

L'administration concomitante d'APO-TOPIRAMATE et de l'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, Système endocrinien et metabolism, Hypothermie associée à l'utilisation concomitante d'acide valproïque).

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

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

Contraceptifs :
Topiramate (50 à 200 mg/jour) chez des volontaires sains
Dans une étude sur les interactions pharmacocinétiques menée auprès de volontaires sains, les sujets ont été stratifiés comme suit : 12 sujets obèses et 12 sujets non obèses. Les sujets des deux groupes ont reçu un produit contraceptif oral renfermant 1 mg de noréthindrone et 35 mcg d'éthinylestradiol en concomitance avec le topiramate (50 à 200 mg/jour), en l'absence de tout autre médicament. Pour ce

qui est de la composante éthinylestradiol, l'ASC et la C_{max} moyennes ont diminué avec la dose de 200 mg/jour, tant chez les sujets obèses que chez les sujets non obèses (-10,7 % et -9,4 % par rapport à -15,2 % et -11,3 %, respectivement), ces baisses n'étant pas statistiquement significatives. Les variations chez les sujets individuels allaient d'une baisse d'environ 35 à 90 % chez cinq sujets à une augmentation d'environ 35 à 60 % chez trois autres sujets. Aux doses de topiramate de 50 et 100 mg/jour, on a observé des variations semblables de la C_{max} et de l'ASC moyennes chez les volontaires non obèses. La signification clinique de ces changements demeure inconnue. Dans le cas de la composante noréthindrone, seuls les sujets non obèses ont affiché une baisse (-11,8 %). Compte tenu des baisses de concentrations liées à la dose qu'on a observées pour la composante éthinylestradiol chez des patientes épileptiques recevant le topiramate comme traitement d'appoint (ci-après), et vu que la dose recommandée peut atteindre 400 mg/jour, il se peut qu'on observe des baisses plus importantes aux doses supérieures à 200 mg/jour en monothérapie.

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

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

La possibilité d'une diminution de l'efficacité contraceptive et d'une augmentation des saignements intermenstruels doit être envisagée chez les patientes prenant des produits contraceptifs avec APO-TOPIRAMATE. Les patientes prenant des contraceptifs contenant des œstrogènes ou des progestatifs seuls doivent être invitées à signaler tout changement dans leur schéma menstruel. L'efficacité de la contraception peut être diminuée même en l'absence d'hémorragie intermenstruelle.

Hydrochlorothiazide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée en groupes parallèles auprès de volontaires sains (12 hommes, 11 femmes), on a évalué la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du diurétique hydrochlorothiazide (25 mg toutes les 24 heures) et du topiramate (96 mg toutes les 12 heures) administrés seuls et en concomitance. D'après les résultats de cette étude, la C_{max} moyenne du topiramate a augmenté de 27 % et l'ASC moyenne a augmenté de 29 % quand l'hydrochlorothiazide est ajouté au topiramate. La portée clinique de cette variation statistiquement significative est inconnue. Par conséquent, la co-administration de topiramate et d'hydrochlorothiazide nécessiterait une baisse de la dose de topiramate. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide à l'état d'équilibre n'a pas été influencée de façon significative par l'administration

concomitante du topiramate. De plus, on a observé des baisses plus marquées du potassium sérique lors du traitement concomitant que lors de l'administration de chaque médicament seul. Cela s'est manifesté au niveau de la proportion de patients ayant une kaliémie inférieure à 3,6 mEq/litre à la fin de chaque période de traitement [61 % (14/23) avec les traitements concomitants, 27 % (3/11) avec le topiramate seul et 25 % (3/12) avec l'hydrochlorothiazide seul] ainsi que dans la variation moyenne par rapport au départ (environ -0,60 mEq/litre avec les deux agents en association, -0,25 mEq/litre avec le topiramate seul et -0,12 mEq/litre pour l'hydrochlorothiazide seul). L'un des sujets hypokaliémiques recevant les traitements en concomitance avait aussi obtenu des résultats anormaux à l'ECG (variation non spécifique des ondes ST-T) qui pourraient être liés à la baisse des taux de potassium plasmatiques. Voir aussi 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et metabolism, Baisse du taux de potassium sérique lors de la coadministration d'hydrochlorothiazide).

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

Glyburide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée auprès de 28 patients atteints de diabète de type 2, âgés de 38 à 68 ans et ayant un IMC compris entre 25 et 40 kg/m^2, on a évalué la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du glyburide (5 mg/jour) pris en monothérapie ou en association avec le topiramate (150 mg/jour) pendant 48 jours consécutifs. On a observé une réduction statistiquement significative de l'exposition systémique au glyburide lorsqu'il a été administré avec le topiramate : la C_{max} moyenne et l'ASC_{24h} moyenne du glyburide ont diminué de 22 et 25 % respectivement alors que la CL/F moyenne a augmenté de 21 %. L'exposition systémique aux métabolites actifs, le 4-*trans*-hydroxyglyburide et le 3-*cis*-hydroxyglyburide, a également diminué de façon statistiquement significative, de 13 et 15 % respectivement. La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du topiramate est restée inchangée lors de l'administration concomitante du glyburide. La portée clinique de l'effet de la metformine sur la pharmacocinétique du topiramate est incertaine. On a observé des baisses légères à modérées du taux de bicarbonate sérique sans acidose métabolique lors de l'ajout du topiramate (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et metabolism, Acidose métabolique). Les effets de doses de topiramate supérieures à 150 mg/jour sur le glyburide ne sont pas connus. Lorsqu'on ajoute le topiramate au traitement par le glyburide ou vice versa, on doit porter une attention particulière à la surveillance systématique des patients pour assurer une maîtrise adéquate de leur état diabétique.

Pioglitazone : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée auprès de

volontaires sains (26 hommes et 26 femmes), on a évalué la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du topiramate et de la pioglitazone, un antidiabétique, administrés seuls et en concomitance. La co-administration des deux agents n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du topiramate; l'ASC moyenne de la pioglitazone a baissé de 15 % et la C_{max} moyenne a augmenté de façon non significative, soit de 10 %. Quelques sujets ont cependant présenté des augmentations marquées de la C_{max}, trois des quatre valeurs les plus élevées ayant été relevées chez des sujets de sexe masculin. En outre, la C_{max} et l'ASC des métabolites actifs hydroxylé et cétonique ont accusé des baisses moyennes d'environ 15 % pour le métabolite hydroxylé et d'environ 60 % pour le métabolite cétonique. La signification clinique de ces observations n'est pas connue. Lorsqu'APO-TOPIRAMATE est ajouté à un traitement par la pioglitazone ou vice versa, on doit porter une attention particulière à la surveillance systématique des patients pour assurer une maîtrise adéquate de leur diabète.

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

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

Rispéridone :
Volontaires en bonne santé
Une étude portant sur l'interaction entre une dose unique de rispéridone (2 mg) et de doses multiples de topiramate (ajustées jusqu'à 200 mg/jour) a été menée auprès de 12 volontaires sains (6 hommes, 6 femmes) âgés de 28 à 40 ans. En présence du topiramate, on a noté une réduction de l'exposition systémique à la fraction active totale (rispéridone *plus* 9-hydroxy-rispéridone) : l'$ASC_{0-\infty}$ moyenne a été inférieure de 11 % et la C_{max} moyenne a baissé de façon statistiquement significative (18 %). En la présence du topiramate, l'exposition systémique à la rispéridone a été significativement réduite de façon à produire une baisse respective de 29 % et de 23 % de la C_{max} et de l'$ASC_{0-\infty}$ moyennes. La coadministration de topiramate et de rispéridone n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la 9-hydroxy-rispéridone. Les effets d'une dose unique (2 mg/jour) de rispéridone sur la pharmacocinétique de doses multiples de topiramate n'ont pas été étudiés. On doit donc surveiller de près les patients recevant de la rispéridone en concomitance avec le topiramate pour suivre la réponse clinique à la rispéridone.

Patients atteints de trouble bipolaire
Une autre étude sur l'interaction médicament-médicament a été menée auprès de 52 patients (24 hommes, 28 femmes) âgés de 19 à 56 ans et présentant divers types de trouble bipolaire. Cette étude avait pour but d'évaluer l'effet de la coadministration de rispéridone et de topiramate sur leurs propriétés pharmacocinétiques respectives à l'état d'équilibre. Chez des sujets admissibles, on a stabilisé la dose de rispéridone entre 1 et 6 mg/jour pendant deux à trois semaines. On a ensuite ajusté les doses de topiramate de façon à atteindre 100, 250 et 400 mg/jour en plus de la rispéridone pendant une période maximale de six semaines. Puis on a retiré graduellement la rispéridone du traitement sur une période de quatre semaines tout en maintenant le traitement par le topiramate (maximum de 400 mg/jour). On a observé une réduction statistiquement significative de l'exposition systémique à la rispéridone (baisse de 16 et 33 % pour l'ASC_{12h} et de 13 et 34 % pour la C_{max} aux doses de topiramate de 250 et 400 mg/jour, respectivement). On a signalé des modifications minimes 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 a légèrement diminué en la présence de rispéridone (de 12,5 % pour la C_{max} moyenne et de 11 % pour l'ASC_{12} moyenne), cette baisse atteignant le seuil de signification statistique. Aucune modification cliniquement significative n'était observée au niveau de l'exposition systémique à la fraction active totale de la rispéridone ou au topiramate. Les effets de doses plus élevées de topiramate (supérieures à 400 mg/jour) ne sont pas connus. On doit surveiller de près les patients atteints d'un trouble bipolaire et recevant de la rispéridone en concomitance avec le topiramate pour suivre la réponse clinique à la rispéridone.

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

Venlafaxine : Une étude sur les interactions médicamenteuses a été menée auprès de 26 volontaires sains (16 hommes et 10 femmes) âgés de 18 à 40 ans et ayant un IMC compris entre 25 et 30 kg/m^2 pour évaluer l'interaction entre la venlafaxine et le topiramate. Les sujets ont reçu une dose unique de venlafaxine à libération prolongée à raison de 150 mg et des doses multiples de topiramate ajustées jusqu'à 150 mg/jour. Les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine en dose unique n'ont pas changé lorsqu'elle était administrée en concomitance avec le topiramate. Bien que la C_{max}, l'ASC_{∞} et la CL/F du métabolite actif O-desméthyl-venlafaxine soient restées inchangées, la clairance rénale du métabolite actif a augmenté de 53 % au cours du traitement par le topiramate. L'augmentation de

l'excrétion urinaire de l'O-desméthyl-venlafaxine observée pendant le traitement par le topiramate n'a eu aucun effet sur l'exposition systémique. L'administration répétée des doses quotidiennes de venlafaxine pendant cinq jours n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du topiramate. L'effet de doses de topiramate supérieures à 150 mg/jour sur la pharmacocinétique de la venlafaxine, ainsi que l'effet de doses de venlafaxine jusqu'au maximum de 375 mg/jour sur la pharmacocinétique du topiramate, sont inconnus.

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

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

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

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

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

Diltiazem : Une étude sur les interactions médicamenteuses a été menée auprès de 28 volontaires sains (13 hommes et 15 femmes) âgés de 18 à 45 ans et ayant un IMC compris entre 25 et 35 kg/m^2 pour évaluer l'interaction entre le topiramate et le diltiazem. Les sujets admissibles ont reçu une dose unique de diltiazem à libération prolongée de 240 mg et des doses multiples de topiramate ajustées jusqu'à 150 mg/jour. Lors du traitement par le topiramate, on a observé une réduction statistiquement significative de l'exposition systémique au diltiazem : la C_{max} et l'ASC_{∞} ont accusé des réductions de 10 et 25 % respectivement suivant l'administration unique. La CL/F du diltiazem a augmenté d'environ 30 %.

L'exposition systémique au métabolite actif désacétyl diltiazem a été réduite de façon statistiquement significative pendant le traitement par le topiramate, où l'on a observé des réductions respectives de 27 et de 18 % de la C_{max} et de l'ASC_{36h}. Le topiramate n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du métabolite actif, le N-déméthyl-diltiazem, suivant l'administration d'une dose unique. Après l'administration répétée de doses uniques quotidiennes de diltiazem pendant cinq jours, l'exposition systémique au topiramate à l'état d'équilibre a été supérieure au cours du traitement par le diltiazem, où l'on a observé des augmentations respectives de 17 et 20 % de la C_{max} et de l'ASC_{12h}, ainsi qu'une réduction de la CL/F de 16 %. L'effet de doses de topiramate supérieures à 150 mg/jour sur la pharmacocinétique du diltiazem ou ses métabolites n'a pas été étudié. Dans l'ensemble, la portée clinique de ces observations est incertaine.

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

Flunarizine :
Patients atteints de migraine – Effets du topiramate sur la pharmacocinétique de la flunarizine
La dose de flunarizine utilisée lors de cet essai était la moitié de la dose quotidienne recommandée. Une étude sur les interactions médicamenteuses a été menée auprès de 47 patients ayant des antécédents de migraine (13 hommes et 34 femmes) âgés entre 20 et 53 ans. L'étude visait à évaluer la pharmacocinétique de la flunarizine à l'état d'équilibre lorsque le topiramate était administré concomitamment. Les sujets avaient pris de la flunarizine pendant une période d'au moins quatre semaines avant le début de l'étude. Un sous-groupe a reçu de la flunarizine seule (5 mg toutes les 24 h) pendant 81 jours, alors qu'un deuxième sous-groupe a reçu de la flunarizine (5 mg toutes les 24 h) pendant 81 jours en même temps que du topiramate (ajusté en augmentant la dose à 50 mg/jour et ensuite à 100 mg/jour) à partir du jour 4 jusqu'à la dose du matin au jour 82.

La C_{max} moyenne de la flunarizine a été réduite de 22 % lorsque le topiramate a été administré concomitamment à raison de 50 mg/jour. Pendant le traitement concomitant avec le topiramate à 100 mg/jour, les estimations de la C_{max} sont revenues aux valeurs observées pendant le traitement par la flunarizine seule. L'ASC_{0-24} moyenne de la flunarizine a été comparable lorsque le topiramate a été administré concomitamment à raison de 50 mg/jour, mais elle a été supérieure de 16 % lorsque le topiramate a été administré à 100 mg/jour par rapport à la valeur observée lorsque la flunarizine était administrée seule. La CL/F moyenne de la flunarizine n'a pas été modifiée avec le traitement par le topiramate. L'exposition systémique au topiramate (C_{max} et ASC_{0-12}) a doublé lors de l'augmentation de la dose de topiramate de 50 à 100 mg/jour. La CL/F moyenne a été comparable pendant l'administration des deux doses et elle a été conforme à celle observée au préalable chez des volontaires sains. Ces changements n'ont probablement pas d'importance clinique. Cependant, on ne dispose pas de données concernant l'effet des doses plus élevées de topiramate sur les concentrations de flunarizine. De même, on ne dispose pas d'information concernant les interactions entre le topiramate et la flunarizine chez des patients ayant des antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie.

Agents favorisant la néphrolithiase : L'utilisation concomitante de topiramate et d'autres agents favorisant la néphrolithiase, tels les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, comme l'acétazolamide, peut accroître le risque de néphrolithiase. Lors du traitement par APO-TOPIRAMATE, on doit éviter l'administration de tels médicaments étant donné qu'ils peuvent créer un environnement physiologique

qui augmente le risque de formation de calculs rénaux (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale).

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

On ne connaît pas d'interactions entre le topiramate et les épreuves de laboratoire courantes.

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. Pharmacodynamie

Le topiramate est un nouvel agent antiépileptique relevant de la classification des monosaccharides avec substitution de sulfamate. On a relevé trois propriétés pharmacologiques du topiramate qui pourraient contribuer à son activité anticonvulsivante. Premièrement, le topiramate réduit la fréquence de génération des potentiels d'action quand les neurones sont soumis à une dépolarisation soutenue qui est caractéristique du blocage état-dépendant des canaux sodiques sensibles au voltage. Deuxièmement, le topiramate augmente de façon marquée l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) au niveau de certains types de récepteurs du GABA. Étant donné que le profil antiépileptique du topiramate diffère de façon marquée de celui des benzodiazépines, cet agent pourrait moduler un sous-type de récepteurs de $GABA_A$ insensibles aux benzodiazépines. Troisièmement, le topiramate inhibe la capacité du kaïnate à activer le sous-type kaïnate/AMPA des récepteurs d'acides aminés excitateurs (glutamates), mais n'a pas d'effet apparent sur l'activité du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au niveau du sous-type NMDA de ces récepteurs. Ces effets du topiramate dépendaient de la concentration lorsque celle-ci était comprise entre 1 et 200 mcM, avec une activité minimale observée entre 1 et 10 mcM.

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

Pharmacodynamie préclinique

Initialement, on a observé que le topiramate avait un effet anticonvulsivant dans l'épreuve de

l'électrochoc maximal chez les souris. Des études ultérieures ont révélé que le topiramate était également hautement efficace dans cette même épreuve réalisée chez les rats. Dans les deux espèces, l'activité anticonvulsivante était évidente dans les 30 minutes suivant l'administration orale, atteignait son pic entre une et six heures après l'administration de l'agent et tombait progressivement par la suite.

L'activité anticonvulsivante du topiramate chez les rongeurs a également été évaluée à l'aide de convulsivants chimiques (pentylènetétrazol, bicuculline, picrotoxine, strychnine) utilisés pour entraîner des convulsions cloniques ou toniques. L'activité du topiramate dans l'inhibition des convulsions entraînées par des produits chimiques s'est révélée faible ou inexistante.

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

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

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

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

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

On a évalué les effets du topiramate sur le comportement général chez des souris, des rats et des chiens, à des doses allant de 10 à 1 000 mg/kg. Les effets liés à la dose chez les souris et les rats ont inclus une baisse de l'activité motrice spontanée, ainsi qu'une baisse de la tonicité corporelle et de l'activité respiratoire. Chez les chiens, des vomissements se sont produits chez l'un des trois chiens avec la dose de 100 mg/kg (p.o.); avec la dose de 500 mg/kg (p.o.), l'un des trois chiens a présenté une activité préconvulsive et un autre a présenté des convulsions. Le rétablissement était complet six heures

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

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

Lors des études sur les effets gastro-intestinaux, le topiramate à des concentrations s'élevant jusqu'à 100 mcM n'a pas eu d'effet sur la sécrétion acide de base de l'estomac ou stimulée par la pentagastrine dans l'analyse de l'estomac de souris isolé. Le topiramate a faiblement inhibé la sécrétion d'acide gastrique chez les rats et les chiens.

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

10.3. Pharmacocinétique

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

uniques à des doses multiples.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Élimination :
Chez l'être humain, la principale voie d'élimination du topiramate inchangé et de ses métabolites est le rein (au moins 81 % de la dose). Environ 66 % d'une dose de topiramate marqué au ^{14}C a été excrétée sous forme inchangée dans l'urine dans les quatre jours suivant l'administration. La clairance rénale moyenne obtenue avec des doses de 50 mg et 100 mg de topiramate, suivant l'administration toutes les 12 heures, a été d'environ 18 mL/min et 17 mL/min respectivement. Certaines données indiquent une

réabsorption du topiramate dans les tubules rénaux. Cette observation est appuyée par des études réalisées chez le rat avec co-administration de topiramate et de probénécide, qui ont indiqué une augmentation significative de la clairance rénale du topiramate. Cette interaction n'a pas été évaluée chez l'être humain. De façon globale, la clairance plasmatique est d'environ 20 à 30 mL/min chez l'être humain après administration orale.

Populations et états pathologiques particuliers :

- **Enfants :** Les paramètres pharmacocinétiques du topiramate ont été évalués chez des jeunes patients âgés de 4 à 17 ans recevant également un ou deux autres médicaments antiépileptiques. Les investigateurs ont établi les profils pharmacocinétiques après une semaine de traitement par des doses de 1, 3 et 9 mg/kg/jour. Comme chez les adultes, le profil pharmacocinétique du topiramate était linéaire : la clairance était indépendante de la dose, alors que les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre augmentaient de façon proportionnelle à la dose. La clairance moyenne du topiramate est environ 50 % plus élevée chez les enfants épileptiques que chez les patients épileptiques adultes. On s'attend à ce que, pour la même dose par kg de poids corporel, les concentrations plasmatiques de topiramate à l'état d'équilibre soient environ 33 % plus faibles chez les enfants que chez les adultes. Comme chez les adultes, les antiépileptiques inducteurs des enzymes hépatiques réduisent les concentrations plasmatiques de topiramate.
- **Personnes âgées :** Chez les personnes âgées, la clairance plasmatique du topiramate n'est pas modifiée dans la mesure où elles ne présentent pas de maladie rénale sous-jacente.
- **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 groupées, 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 groupées, l'origine ethnique ne semble avoir aucun effet sur l'efficacité du 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 de topiramate ont fait l'objet d'une évaluation chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (n = 5) et chez 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. APO-TOPIRAMATE doit donc être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Patients atteints d'une 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 patients atteints d'insuffisance rénale que chez des patients dont la fonction rénale est normale. De plus, le délai nécessaire avant l'atteinte de l'état d'équilibre sera plus long chez les patients atteints d'insuffisance rénale pour chaque dose. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et grave, on recommande de prescrire la moitié des doses initiale et d'entretien habituelles (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Patients atteints d'insuffisance rénale).

- **Hémodialyse :** On élimine efficacement le topiramate du plasma par hémodialyse (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Patients sous hémodialyse).

Pharmacocinétique préclinique

Des études réalisées chez des rats et des chiens avec le topiramate marqué au ^{14}C montrent que le topiramate est rapidement et largement absorbé après son administration orale et que le topiramate sous forme inchangée représente le principal composant présent dans le plasma pendant plusieurs heures suivant l'administration. La biodisponibilité absolue du topiramate est d'environ 100 % chez les rats et les rates.

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

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

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

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Les comprimés APO-TOPIRAMATE doivent être conservés entre 15°C et 25°C dans des contenants hermétiques, à l'abri de l'humidité.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

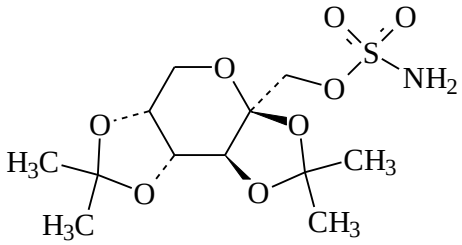
Substance pharmaceutique

Nom propre : topiramate

Nom chimique : sulfamate de 2,3:4,5-bis-*O*-(1-méthyléthylidène)-β-D-fructopyranose

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{12}H_{21}NO_8S$, 339,36 g/mol

Formule de structure :



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

14. Études cliniques

14.1. Essais cliniques par indication

Épilepsie

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

L'essai a été mené auprès de 487 patients âgés de 6 à 83 ans atteints d'une épilepsie de diagnostic récent (à début focal ou à crises généralisées) ou d'une épilepsie qui a récidivé alors qu'ils ne prenaient aucun médicament antiépileptique. Les patients qui avaient eu une ou deux crises bien documentées au cours des trois mois de la phase rétrospective initiale ont été admis à l'essai et ont reçu 25 mg/jour de topiramate pendant sept jours sans insu. Avant la répartition aléatoire, les patients ont dû interrompre tout traitement antiépileptique employé de façon temporaire ou en cas d'urgence. Après cette phase,

les patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes : topiramate à 50 mg/jour ou topiramate à 400 mg/jour. Les patients ont continué de participer à la phase à double insu jusqu'à ce qu'ils aient présenté une première crise épileptique à début focal ou crise tonico-clonique généralisée, ou jusqu'à la fin de la phase à double insu six mois après la répartition aléatoire du dernier sujet, ou encore jusqu'au retrait pour des raisons spécifiées au protocole. L'évaluation principale d'efficacité visait à comparer dans les groupes recevant le topiramate le temps écoulé avant la survenue d'une crise épileptique à début focal ou d'une crise tonico-clonique généralisée au cours de la phase à double insu. Des comparaisons sur la courbe de survie de Kaplan-Meier entre le temps passé avant l'apparition de la première crise épileptique ont montré que le topiramate à 400 mg/jour était plus bénéfique que le topiramate à 50 mg/jour (p = 0,0002, test Mantel-Haenzel). La séparation entre les deux groupes favorisant le groupe à dose plus élevée s'est produite au début de la phase d'ajustement posologique et a été statistiquement significative à partir de deux semaines après la répartition aléatoire (p = 0,046) lorsque, en suivant le schéma d'ajustement hebdomadaire, les sujets dans le groupe à dose plus élevée ont atteint une dose maximale de topiramate de 100 mg/jour. Le groupe à dose élevée a également été supérieur au groupe à dose plus faible en ce qui concerne la proportion de sujets qui n'ont présenté aucune crise épileptique, d'après les estimations de Kaplan-Meier, pendant au moins six mois de traitement (82,9 p/r à 71,4 %; p = 0,005) et pendant au moins un an de traitement (75,7 p/r à 58,8 %; p = 0,001). Le rapport des taux de risque pour le délai d'apparition d'une première crise a été de 0,516 (intervalle de confiance à 95 % : 0,364 à 0,733). Les effets du traitement en ce qui concerne le délai d'apparition de la première crise concordaient entre les différents sous-groupes de sujets définis selon l'âge, le sexe, la région géographique, le poids corporel au début de l'essai, le type de crise au début de l'essai, le temps depuis le diagnostic et l'emploi d'antiépileptiques au début de l'essai.

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

Les résultats d'essais cliniques ont établi l'efficacité du topiramate comme traitement d'appoint chez les patients adultes présentant des crises partielles réfractaires avec ou sans crises généralisées secondaires. Six études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo ont été réalisées auprès de patients en consultation externe. Les patients des six études étaient autorisés à prendre un maximum de deux antiépileptiques en plus du topiramate (doses cibles de 200, 400, 600, 800 et 1 000 mg/jour) ou du placebo.

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

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

			Posologie cible du topiramate (mg/jour)				
Protocole	**Résultats quant à l'efficacité**	**Placebo**	**200**	**400**	**600**	**800**	**1 000**
YD	n	45	45	45	46	--	--

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

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

Dans les six études relatives à l'efficacité menées chez des adultes, 232 des 527 patients recevant le topiramate (44 %) ont répondu au traitement par une baisse d'au moins 50 % de la fréquence des crises pendant la phase à double insu; par comparaison, seulement 25 des 216 sujets sous placebo (12 %) ont montré le même niveau de réponse. Quand la réponse au traitement était définie de façon plus rigoureuse, comme une baisse de la fréquence des crises de 75 % ou plus pendant le traitement à double insu par rapport à la fréquence initiale, 111 des 527 patients sous topiramate (21 %) dans les groupes recevant 200 à 1 000 mg/jour, mais seulement 8 des 216 sujets recevant le placebo (4 %), ont montré ce niveau d'efficacité. De plus, l'absence de toute crise a été obtenue chez 24 patients traités par le topiramate (5 %) par rapport à 0 % dans le groupe recevant le placebo ($p \leq 0,01$). Aux posologies cibles de 400 mg/jour et plus, le pourcentage de répondeurs au traitement était statistiquement plus élevé parmi les patients sous topiramate que parmi ceux sous placebo.

Les analyses groupées des taux de crises épileptiques généralisées secondaires chez tous les patients qui présentaient ce type de crises pendant les études révèlent des baisses statistiquement significatives dans les groupes sous topiramate par comparaison avec ceux sous placebo. La baisse médiane de la

fréquence des crises épileptiques généralisées a été de 57 % chez les patients sous topiramate par comparaison avec -4 % chez les sujets sous placebo. Parmi les 198 sujets traités par le topiramate, 109 (55 %) ont présenté une baisse d'au moins 50 % de la fréquence des crises généralisées par comparaison avec 24 (27 %) des 88 sujets sous placebo.

Dans les études cliniques originales, le processus d'individualisation de la posologie commençait avec 100 mg/jour pendant la première semaine, 100 mg 2 f.p.j. la deuxième semaine et 200 mg 2 f.p.j. la troisième semaine. Dans une étude à double insu de 12 semaines, cette approche a été comparée avec un schéma moins rapide d'individualisation de la posologie commençant avec 50 mg/jour.

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

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

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

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

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

Pendant toute la phase à double insu, on a mesuré la fréquence des crises par rapport à la période initiale. On a également relevé le taux médian de diminution des crises et le taux de répondeurs (fraction des patients ayant connu une diminution d'au moins 50 %); les résultats principaux sont présentés au tableau 15.

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

		Posologie cible de topiramate		
Protocole	**Résultats relatifs à l'efficacité**	**Placebo**	**6 mg/kg/jour***	**Valeur p**
YP	N	45	41	
	Baisse médiane (%)	10,5	33,1	0,034

Protocole	Résultats relatifs à l'efficacité	Posologie cible de topiramate		
		Placebo	6 mg/kg/jour*	Valeur p
	Taux de répondeurs (%)	20	39	0,08

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

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

Données cliniques additionnelles sur le traitement d'appoint
Des données d'essais à répartition aléatoire, contrôlés par placebo et à double insu permettent de montrer l'efficacité thérapeutique du topiramate comme traitement d'appoint chez des adultes et chez un nombre restreint d'enfants dans le cas des crises tonico-cloniques généralisées primaires et des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

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

Prophylaxie de la migraine

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

Les patients ayant eu 3 à 12 périodes de migraine (une période de migraine étant définie comme une céphalée migraineuse commençant et s'arrêtant, ou récidivant, dans un intervalle de 24 heures) au cours des quatre semaines de la phase initiale ont été répartis aléatoirement de façon égale en quatre groupes (50 mg/jour, 100 mg/jour ou 200 mg/jour de topiramate et placebo) et traités pendant 26 semaines au total (période d'ajustement de 8 semaines et période d'entretien de 18 semaines). Le traitement a commencé à raison d'une posologie de 25 mg/jour pendant une semaine, suivie chaque semaine d'une augmentation quotidienne par paliers de 25 mg jusqu'à la dose cible ou la dose maximale tolérée (administrée en deux prises par jour). Jusqu'à deux diminutions de dose étaient autorisées après la deuxième semaine de traitement durant la phase à double insu en cas de problème de tolérance inacceptable. Des médicaments de secours étaient autorisés au besoin pour le traitement aigu de céphalées ou de symptômes associés à la migraine.

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

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

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

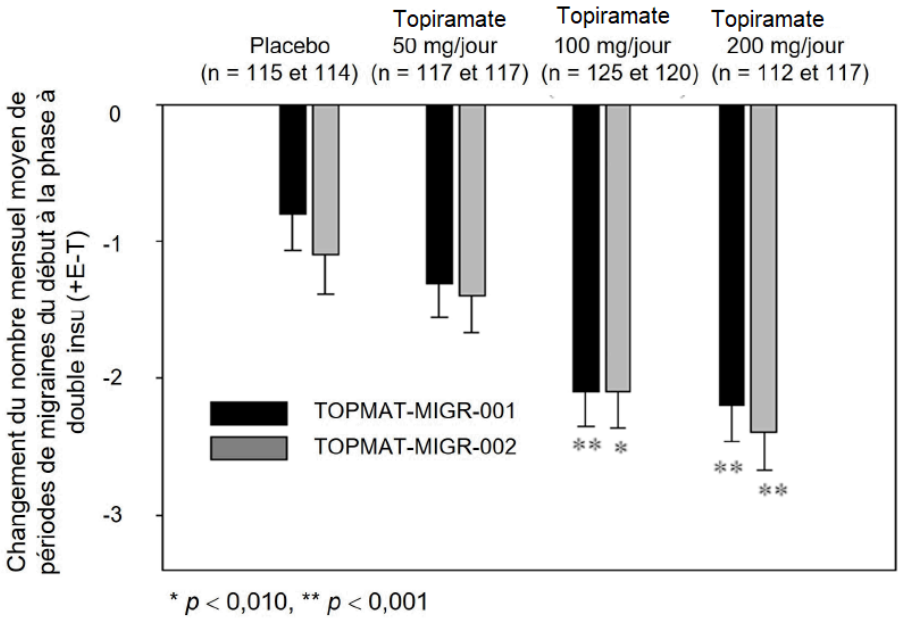
Dans la deuxième étude, 468 patients au total (406 femmes, 62 hommes) âgés de 12 à 65 ans, ont été répartis aléatoirement et ont fourni des données relatives à l'efficacité. Deux cent cinquante-cinq patients ont terminé la phase à double insu de 26 semaines. Les doses quotidiennes moyennes médianes étaient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

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

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

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

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



Parmi les autres mesures d'efficacité des deux études, citons le taux de répondeurs, le taux de réponse cumulé, la variation du taux moyen mensuel de crises migraineuses, la variation du taux moyen mensuel d'utilisation de médicaments de secours, la variation du nombre moyen des jours de migraine par mois et le délai d'action défini comme le premier mois de différence statistiquement significative entre chaque groupe de traitement par le topiramate et le groupe placebo concernant le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité qui a été maintenue pendant le reste de la phase à double insu.

14.2. Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, avec répartition aléatoire et à dose unique portant sur les comprimés APO-TOPIRAMATE à 25 mg (APOTEX INC.) et les comprimés TOPAMAX à 25 mg (Ortho McNeil Pharmaceutical Inc., É.-U.) a été menée chez 20 sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 17 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 16 : RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Topiramate (1 x 25 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude[1]	Substance de référence[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
$ASC_{0-72\ h}$ (ng·h/mL)	7 313,5 7 377,3 (12,5)	7 708,0 7 765,4 (13,6)	94,9	92,7 à 97,2
C_{max} (ng/mL)	190,8 196,4 (22,1)	208,2 214,4 (23,1)	91,6	81,7 à 102,8
T_{max}[3] (h)	1,00 (0,33-3,00)	1,00 (0,33-6,00)		

[1] Comprimés APO-TOPIRAMATE (topiramate) à 25 mg (APOTEX INC.)
[2] TOPAMAX (topiramate), comprimés à 25 mg (Ortho McNeil Pharmaceutical Inc., É.-U.)
[3] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

En raison de la longue demi-vie d'élimination du topiramate, il n'était pas possible de calculer avec exactitude l'ASC_I et la $T_{1/2}$ à partir des données obtenues dans cette étude.

16. Toxicologie non clinique

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

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Tableau 17 : Études sur la toxicité aiguë réalisées avec le topiramate

Espèce/souche	**Voie d'administration**	**N^bre d'animaux/groupe M/F [Âge]**	**Fourchette posologique (mg/kg)**	**DL_{50} estimée (mg/kg)**
Souris Crl : COBS CD®-1 (ICR)BR	Orale gavage	2/2 ou 5/5 [6-8 semaines]	1 000-3 375	M 2 338 F 2 915
Souris Crl : COBS CD®-1 (ICR)BR	i.p.	5/5 ou 2/2 [6-8 semaines]	500-1 700	M 605 F 710

Espèce/souche	Voie d'administration	N^bre d'animaux/groupe M/F [Âge]	Fourchette posologique (mg/kg)	DL_{50} estimée (mg/kg)
Rat Crl : COBS® (WI) BR	Orale gavage	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	Orale	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	N^bre d'animaux/groupe M/F	Posologie (mg/kg/ jour)	durée	Résultats
Rat Crl : CD® (SD) Mâle et femelle	Orale gavage	15/15	10, 90, 750	3 mois	Poids corporel moindre et gain de poids plus faible; signes relevant du SNC; diurèse avec hémoconcentration; poids des reins et du foie plus élevés avec hypertrophie des hépatocytes; hyperplasie urothéliale avec microcalculs (peu de femelles). Changements observés essentiellement avec les doses de 90 et 750 mg/kg/jour.
Rat Crl : CD® (SD) Mâle et femelle	Orale gavage	16/16 et 6/6 pendant le rétablissement	10, 90, 750	3 mois plus période de rétablissement de 4 semaines	Quelques effets légers (baisse du gain pondéral et taux plus faible de sodium urinaire) avec 10 mg/kg, la dose la plus faible testée, mais ils ne sont pas considérés comme ayant des conséquences au point de vue toxique. Les effets aux doses ≥ 90 mg/kg étaient semblables à ceux observés lors des autres études durant 3 et/ou 12 mois chez les rats. Rétablissement total sauf pour une plus grande consommation d'eau et l'hyperplasie de l'épithélium transitionnel de la vessie.

Espèce/ souche Sexe	Voie d'administration	N^bre d'animaux/groupe M/F	Posologie (mg/kg/ jour)	durée	Résultats
Rat Crl : COBS® (WI) Mâle et femelle	Orale (dans la nourriture)	25/25	10, 55, 300	12 mois	Poids corporel et gain de poids plus faibles, et moindre rendement de l'alimentation (avec dose de 300 mg/kg/jour uniquement); paramètres des érythrocytes et triglycérides plus faibles; taux sériques plus élevés d'ion chlorure et de cholestérol; poids des reins et du foie plus élevés avec hypertrophie des hépatocytes; hyperplasie urothéliale avec calculs rénaux; hyperplasie de l'épithélium gastrique. Seuls des changements du poids, des ions chlorure et de l'épithélium gastrique ont été observés avec 10 mg/kg/jour.
Rat Crl : COBS® (WI) Mâle et femelle	Orale (dans la nourriture)	26/23 traités 20/21 non traités	Mâle : > 300 Femelle : ≥ 450	11 mois plus périodes de rétablissement de 4, 9 et 20 semaines	Gain 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.
Chien/Beagle Mâle et femelle	Orale	4/4	10, 40, 150	3 mois	Gain de poids, consommation et rendement alimentaires plus faibles; hémodilution; taux plus faibles de transaminases et de densité urinaire; pH urinaire, taux sériques de phosphatases alcalines et d'ion chlorure plus élevés; poids plus élevé du foie. Pas de changement morphologique significatif. Changements observés essentiellement avec les doses de 40 et de 150 mg/kg/jour uniquement.

Espèce/ souche Sexe	Voie d'administration	N^bre d'animaux/groupe M/F	Posologie (mg/kg/ jour)	durée	Résultats
Chien/Beagle Mâle et femelle	Orale	4/4	10, 30, 100	12 mois	Vomissements sporadiques à toutes les posologies. Gains de poids plus faible; hémodilution; pH urinaire et taux sériques de phosphatases alcalines et d'ion chlorure plus élevés; poids plus élevé du foie. Pas de changement morphologique significatif. Seuls des vomissements et des taux plus élevés de phosphatases alcalines et de chlorures ont été observés avec des doses < 100 mg/kg/jour.

Toxicologie 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 de l'organogenèse, la fréquence 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/m^2, 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.

Lors d'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 ayant reçu une dose de 400 mg/kg (10 fois la dose recommandée chez l'humain exprimée en mg/m^2) ou plus durant la période d'organogenèse de la gestation. Une embryotoxicité (réduction du poids corporel du fœtus, augmentation de la fréquence des 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/m^2). 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/fœtale était accrue à partir d'une dose de 35 mg/kg (2 fois la dose recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m^2) 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/m^2). 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/m^2) 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/m^2). 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/fœtal 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/m^2) 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/m^2).

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

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

17. Monographies de référence

1. TOPAMAX^{MD} (comprimés de topiramate à 25 mg, 100 mg et 200 mg), numéro de contrôle de la présentation 289202, Monographie de produit, Janssen Inc. (2025-07-23).

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

[Pr]APO-TOPIRAMATE
Comprimés de topiramate

Ces renseignements destinés aux patients sont rédigés pour la personne qui prendra de **l'APO-TOPIRAMATE**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces renseignements destinés aux patients sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **l'APO-TOPIRAMATE**, adressez-vous à un professionnel de la santé. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **l'APO-TOPIRAMATE** sont disponibles.

À quoi sert APO-TOPIRAMATE :

- 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 (18 and et plus).

Comment fonctionne APO-TOPIRAMATE :

APO-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. Il diminue ainsi le risque d'avoir des crises épileptiques et des migraines.

Les ingrédients d'APO-TOPIRAMATE sont :

Ingrédient médicinal : topiramate

Ingrédients non médicinaux : Croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, oxyde de fer jaune (comprimés à 50 mg et à 100 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 200 mg), polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-TOPIRAMATE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg.

Ne prenez pas APO-TOPIRAMATE si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-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 :

- 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 affections qui pourraient augmenter le risque de présenter une acidose métabolique (taux élevés d'acide dans le sang) comme :
    - une maladie rénale;
    - des troubles respiratoires sévères;
    - un état de mal épileptique (crise épileptique qui dure plus de 5 minutes ou plus d'une crise épileptique sur une période de 5 minutes);
    - de 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 conduit d'une voiture, l'escalade en haute altitude, etc.);
- **allaitez ou envisagez d'allaiter. APO-TOPIRAMATE peut passer dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé;**
- **vous êtes enceinte ou vous planifiez une grossesse. APO-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 :

APO-TOPIRAMATE peut causer des effets graves comme :

- **Hyperammoniémie :**
  Le traitement par APO-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 (basse température 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 APO-TOPIRAMATE.

- **Oligohidrose et hyperthermie :**
  Le traitement par APO-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 d'avoir 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 APO-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 APO-TOPIRAMATE.

- **Déficience mentale et motrice :**
  Le traitement par APO-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 :**
  Le traitement par APO-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 professionnel de la santé pourrait cesser le traitement par APO-TOPIRAMATE.

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

- **Réactions cutanées graves :**
  Réactions cutanées (touchant la peau) graves : Le traitement par APO-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 professionnel de la santépourrait cesser le traitement par APO-TOPIRAMATE.

- **Pensées ou comportements suicidaires :**
  Les médicaments antiépileptiques comme APO-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 APO-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 » présenté ci-dessous, afin d'en apprendre plus sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

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

Femmes enceintes ou qui allaitent :

APO-TOPIRAMATE peut altérer le bon fonctionnement des contraceptifs hormonaux. Si vous prenez des contraceptifs hormonaux, informez votre professionnel de la santé de tout changement dans vos saignements menstruels (saignements/tachetures [petits saignements vaginaux] intermenstruels). Cela pourrait être un signe que votre méthode de contraception ne fonctionne pas aussi bien qu'elle le devrait. De plus, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de faire un test de grossesse avant de commencer le traitement par **l'APO-TOPIRAMATE**. Votre professionnel de la santé vous remettra un guide pour les patient·e·s qui contient d'importants renseignements sur la sécurité des femmes en mesure de procréer qui reçoivent un traitement par **l'APO-TOPIRAMATE**.

Épilepsie seulement

- Si vous prenez APO-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.
- Si vous prenez de l'APO-TOPIRAMATE durant la grossesse, votre enfant peut présenter un risque accru de troubles de comportement ou d'apprentissage, comme un trouble du spectre de l'autisme ou une déficience intellectuelle.
- 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 qu'APO-TOPIRAMATE. Si la décision d'utiliser APO-TOPIRAMATE est prise, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement. Vous devez discuter avec votre professionnel de la santé de la meilleure méthode de contraception à utiliser pendant que vous prenez APO-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 APO-TOPIRAMATE a provoqué une acidose métabolique durant votre grossesse.
- Si vous prenez APO-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 APO-TOPIRAMATE, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. Vous et votre professionnel de la santé devrez décider si vous continuerez à prendre APO-TOPIRAMATE pendant que vous êtes enceinte.

  Registre des grossesses : Si vous devenez enceinte alors que vous prenez APO-TOPIRAMATE, discutez avec votre professionnel de la santé de l'inscription au registre nord-américain des grossesses exposées à des antiépileptiques (NAAED, *North American Antiepileptic Drug*). Vous pouvez vous inscrire à ce registre de grossesses en appelant au 1-888-233-2334. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements sur l'innocuité [sécurité d'emploi] des médicaments antiépileptiques durant la grossesse. Pour en savoir davantage sur ce registre, vous pouvez consulter le site http://www.aedpregnancyregistry.org/.

Prévention de la migraine seulement

- APO-TOPIRAMATE NE doit PAS être utilisé pour prévenir les migraines chez les femmes enceintes ou les femmes en mesure de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception hautement efficace.

Ne cessez pas de prendre APO-TOPIRAMATE sans d'abord en avoir discuté avec votre professionnel de la santé. L'arrêt soudain d'APO-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 les médicaments alternatifs.

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

- médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque comme la digoxine;
- dépresseurs du système nerveux central (SNC) comme l'alcool;
- médicaments contenant des hormones utilisées pour le contrôle des naissances (contraceptifs hormonaux), y compris les pilules, les implants, les patchs ou les injections;
- médicaments utilisés pour traiter le diabète comme la metformine, le glyburide ou la pioglitazone;
- médicaments utilisés pour traiter le trouble bipolaire comme le lithium ou la rispéridone;

- médicaments utilisés pour traiter la dépression comme l'amitriptyline;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension comme le diltiazem ou l'hydrochlorothiazide;
- médicaments utilisés pour éclaircir le sang comme les anticoagulants;
- médicaments qui augmentent le risque d'avoir 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 APO-TOPIRAMATE :

- Les comprimés APO-TOPIRAMATE sont habituellement pris deux fois par jour (le matin et le soir). Toutefois, votre professionnel de la santé peut vous dire de le prendre une fois par jour, selon votre situation.
- Les comprimés d'APO-TOPIRAMATE peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- Les comprimés APO-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 APO-TOPIRAMATE en réserve pour ne pas vous trouver à court de médicament.
- N'arrêtez pas de prendre APO-TOPIRAMATE et ne changez pas la quantité d'APO-TOPIRAMATE que vous ou votre enfant prenez sans avoir d'abord consulté votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose appropriée pour vous ou votre enfant. Prenez APO-TOPIRAMATE exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. Votre professionnel de la santé pourrait commencer par vous prescrire une faible dose et ajuster lentement votre dose au besoin.

<u>Épilepsie seulement</u>
APO-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.

APO-TOPIRAMATE pris avec d'autres antiépileptiques :

- **Adultes (17 ans ou 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 (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.

<u>Prévention de la migraine seulement</u>

- **Adultes (18 ans ou plus) :** La dose initiale 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 pas à une autre personne.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-TOPIRAMATE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou symptômes.

Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la prochaine dose, ne prenez pas la dose manquée. Prenez plutôt la prochaine dose prévue. Ne doublez pas la prochaine dose pour rattraper la dose oubliée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'APO-TOPIRAMATE :

Lorsque vous prenez APO-TOPIRAMATE, vous pourriez avoir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, informez-en 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 immédiatement de l'aide médicale**
	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			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
démangent, irritation des yeux, occlusion des veines des yeux (veines des yeux bouchées), 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 : sang 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 [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		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
inexpliquée, 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 (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- 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.
- À conserver entre 15 °C et 25 °C dans l'emballage d'origine. Gardez à l'abri de l'humidité.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-TOPIRAMATE :

- 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 (http://www.apotex.com/ca/fr/products); ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 19 décembre 2025