

**RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS CONCERNANT L'INNOCUITÉ**

Le 12 janvier 2004

OBJET : L'utilisation de TOPAMAX* (topiramate) est associée à une acidose métaboliqueMadame,
Monsieur,

Janssen-Ortho Inc., à la suite de discussions avec Santé Canada, tient à vous informer de nouveaux renseignements importants sur l'innocuité qui indiquent que TOPAMAX (topiramate) en comprimés et capsules à saupoudrer cause une acidose métabolique hyperchlorémique à trou non anionique (diminution du taux sérique de bicarbonate). TOPAMAX a été approuvé et est commercialisé comme traitement adjuvant chez les patients (adultes et enfants âgés de deux ans ou plus) atteints d'épilepsie dont l'état n'est pas maîtrisé de façon satisfaisante avec le traitement traditionnel.

Les données sur l'acidose métabolique hyperchlorémique à trou non anionique proviennent d'essais contrôlés par placebo et de l'expérience en postcommercialisation chez plus de 2,5 millions de patients. Dans des essais cliniques, le taux d'incidence d'une diminution persistante du bicarbonate sérique a varié de 23 à 67 % chez les patients traités par le topiramate et de 1 à 10 % chez ceux prenant le placebo. L'incidence d'un taux sérique de bicarbonate en baisse marquée va de 3 à 11 % pour le topiramate dans les essais cliniques et de 0 à < 1 % pour le placebo.

De façon générale, la diminution du taux sérique de bicarbonate survient peu après le début du traitement par le topiramate, bien qu'elle puisse se produire n'importe quand durant le traitement. La diminution du bicarbonate est généralement légère à modérée, la diminution étant en moyenne de 4 mEq/l à des doses quotidiennes de 400 mg chez les adultes et d'environ 6 mg/kg/jour chez les enfants. Les patients affichent rarement des taux inférieurs à 10 mEq/l.

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

Parmi les manifestations d'une acidose métabolique aiguë ou chronique, on peut citer l'hyperventilation, des symptômes non spécifiques comme la fatigue ou l'anorexie, ou des séquelles plus graves, notamment une arythmie cardiaque ou la stupeur. Une acidose métabolique chronique non traitée peut accroître le risque de néphrolithiase ou de néphrocalcinose, et peut également entraîner une ostéomalacie (appelée rachitisme chez les enfants) et/ou une ostéoporose avec risque accru de fractures. Une acidose métabolique chronique chez les enfants peut également ralentir le taux de croissance, ce qui peut aboutir à une taille définitive réduite. L'effet du topiramate sur la croissance et les séquelles osseuses n'a pas été étudié de façon systématique.

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

Données liées à l'acidose métabolique

Une acidose métabolique hyperchlorémique à trou non anionique (diminution du taux sérique de bicarbonate au-dessous de l'intervalle de référence en l'absence d'alcalose respiratoire chronique) est associée au traitement par le topiramate. L'acidose métabolique est causée par une perte de bicarbonate dans les reins par suite de l'effet inhibiteur du topiramate sur l'anhydrase carbonique. On a observé ce genre de déséquilibre électrolytique avec l'utilisation de topiramate dans des essais contrôlés par placebo et durant la période postcommercialisation. Règle générale, une acidose métabolique induite par le topiramate survient tôt dans le traitement, bien que des cas puissent se produire n'importe quand durant le traitement. La diminution du bicarbonate est généralement légère à modérée (diminution moyenne de 4 mEq/l à des doses quotidiennes de 400 mg chez les adultes et d'environ 6 mg/kg/jour chez les enfants); dans de rares cas, les patients accusent une baisse marquée atteignant des taux inférieurs à 10 mEq/l. Les affections ou traitements qui prédisposent à l'acidose (maladie rénale, troubles respiratoires graves, status epilepticus, diarrhée, chirurgie, régime alimentaire cétogène, médicaments, etc.) peuvent potentialiser les effets de réduction du bicarbonate liés au topiramate.

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

Dans des essais cliniques contrôlés pour le traitement adjuvant du syndrome de Lennox-Gastaut ou des crises partielles réfractaires chez les enfants (< 16 ans), l'incidence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate en cours de traitement s'est élevée à 67 % pour TOPAMAX (à une dose d'environ 6 mg/kg/jour) et à 10 % dans le cas du placebo. Dans ces essais, l'incidence d'un taux sérique de bicarbonate en diminution nettement anormale (valeur absolue < 17 mEq/l et diminution > 5 mEq/l par rapport à la valeur avant traitement) a été de 11 % pour TOPAMAX et de 0 % pour le placebo. On a signalé des cas d'acidose métabolique modérément sévère chez des enfants aussi jeunes que 5 mois, en particulier à des doses quotidiennes supérieures à 5 mg/kg/jour.

Bien que le produit n'ait pas été approuvé pour le traitement prophylactique de la migraine, l'incidence d'une diminution persistante du taux sérique de bicarbonate en cours de traitement dans des essais contrôlés chez les adultes pour la prophylaxie de la migraine s'est élevée à 44 % avec une dose de 200 mg/jour, à 39 % avec une dose de 100 mg/jour, à 23 % avec une dose de 50 mg/jour et à 7 % avec le placebo. Dans ces essais, l'incidence d'un taux sérique de bicarbonate en diminution nettement anormale (valeur absolue < 17 mEq/l et diminution > 5 mEq/l par rapport à la valeur avant traitement) a été de 11 % avec une dose de 200 mg/jour, de 9 % avec une dose de 100 mg/jour, de 2 % avec une dose de 50 mg/jour et de < 1 % avec le placebo.

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants de moins de deux ans. Le topiramate est associé à une acidose métabolique. Une acidose métabolique chronique non traitée chez les enfants peut entraîner une ostéomalacie (rachitisme) et également ralentir le taux de croissance, ce qui peut aboutir à une taille définitive réduite. L'effet du topiramate sur la croissance et les séquelles osseuses n'a pas été étudié de façon systématique.

Il est arrivé qu'une surdose de topiramate a entraîné une acidose métabolique sévère.

Janssen-Ortho Inc. collabore avec Santé Canada en vue de mettre à jour les renseignements thérapeutiques canadiens.

Janssen-Ortho Inc. continue de collaborer étroitement avec Santé Canada en vue de surveiller les essais cliniques en cours et les rapports de pharmacovigilance dans le monde entier. Janssen-Ortho Inc. continuera de vous fournir les renseignements les plus à jour et les plus complets possible pour le traitement des patients recevant TOPAMAX.

On peut consulter les plus récents renseignements thérapeutiques sur le site Web de Janssen-Ortho Inc. à www.janssen-ortho.com. Des mises à jour des renseignements thérapeutiques seront affichées sur ce site Web et seront fournies pour la prochaine édition du *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*.

L'identification, la caractérisation et la gestion des manifestations indésirables liées à des médicaments dépendent de la participation active des professionnels de la santé aux programmes de notification des effets indésirables des médicaments. On demande aux professionnels de la santé de signaler tous les cas soupçonnés de manifestations indésirables chez des patients prenant TOPAMAX (topiramate) à Janssen-Ortho Inc., à l'adresse suivante :

Janssen-Ortho Inc.
Service de la pharmacovigilance
19 Green Belt Drive
Toronto, ON M3C 1L9
1 800 567-3331 (sans frais)
dscan@joca.jnj.com

En tant que professionnel, vous avez un rôle important à jouer dans la protection du bien-être de vos patients en contribuant au dépistage précoce des effets indésirables et à une utilisation éclairée des médicaments.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur l'emploi de TOPAMAX (topiramate), communiquez avec le Service de l'information médicale de Janssen-Ortho Inc. au 1 800 567-3331, du lundi au vendredi entre 9 h et 17 h (HNE).

Cordialement,



Wendy Arnott, Pharm.D.
Vice-présidente
Réglementation, qualité et pharmacovigilance

Tous les cas soupçonnés de manifestations indésirables chez des patients prenant TOPAMAX (topiramate) peuvent aussi être signalés au :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments
Direction des produits de santé commercialisés
SANTÉ CANADA
Indice de l'adresse : 0701C
OTTAWA (Ontario) K1A 0K9
Téléphone : 613 957-0337 Télécopieur : 613 957-0335
Numéros sans frais pour les consommateurs et les professionnels de la santé :
Téléphone : 866 234-2345 Télécopieur : 866 678-6789
cadrm@hc-sc.gc.ca

On trouvera le formulaire de notification des effets indésirables dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, et sur le site Web de la Direction des produits thérapeutiques, où on pourra également lire les lignes directrices à ce sujet :

www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adverse_f.pdf
www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adr_guideline_f.pdf