

Beerse, 30 octobre 2023

Réf. : CP-416765

Information transmise sous l'autorité de la Direction de la Santé

Communication directe aux professionnels de la santé

Topamax (topiramate) : Nouvelles restrictions pour prévenir une exposition pendant la grossesse

Cher Professionnel de la Santé,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA : *European Medicines Agency*) et la Direction de la Santé, Division de la pharmacie et des médicaments, au Luxembourg, Janssen-Cilag NV souhaite vous informer de la mise en œuvre d'un **programme de prévention des grossesses pour les médicaments contenant du topiramate**.

Résumé

- **Le topiramate peut provoquer des malformations congénitales majeures ainsi qu'un retard de croissance fœtale lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse. Les données récentes suggèrent également un risque potentiellement accru de troubles neurodéveloppementaux (TND), notamment des troubles du spectre autistique, un déficit intellectuel et un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) après l'utilisation du topiramate pendant la grossesse.**
- **De nouvelles contre-indications s'appliquent au traitement de l'épilepsie :**
 - **pendant la grossesse, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée ;**
 - **chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace. La seule exception concerne une femme pour laquelle il n'existe pas d'alternative appropriée, mais qui prévoit une grossesse et qui est pleinement informée des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse.**
- **Le topiramate dans l'indication traitement prophylactique de la migraine est déjà contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace.**
- **Le traitement des filles et des femmes en âge de procréer doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou de la migraine. La nécessité du traitement doit être réévaluée au moins une fois par an.**
- **Compte tenu d'une interaction potentielle, il convient de conseiller aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux systémiques d'utiliser également une méthode par barrière.**

- **Pour les femmes en âge de procréer qui utilisent actuellement du topiramate, le traitement doit être réévalué afin de confirmer que le programme de prévention de la grossesse est respecté.**

Informations générales sur la problématique de sécurité

Topamax est indiqué :

- En monothérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire et dans les crises tonico-cloniques primaires généralisées.
- En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques primaires généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.
- Dans le traitement prophylactique de la migraine chez les adultes après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles. Le topiramate n'est pas indiqué dans le traitement de la crise.

Les données de deux études observationnelles basées sur un registre de population (1, 2) menées sur le même ensemble de données provenant de pays nordiques suggèrent l'existence potentielle d'une prévalence 2 à 3 fois plus élevée des troubles du spectre autistique, de déficit intellectuel ou de trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez près de 300 enfants de mères épileptiques exposés au topiramate in utero, par rapport aux enfants de mères épileptiques non exposés à un médicament antiépileptique (MAE).

L'analyse des données d'une troisième étude de cohorte observationnelle (3) menée aux États-Unis n'a pas suggéré d'incidence cumulée accrue de ces résultats à l'âge de 8 ans chez environ 1 000 enfants de mères épileptiques exposés au topiramate in utero, par rapport aux enfants de mères épileptiques non exposés à un MAE.

Le topiramate est déjà connu comme provoquant des malformations congénitales majeures ainsi qu'un retard de croissance fœtale lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse :

- Les nourrissons exposés au topiramate en monothérapie in utero présentent un risque environ 3 fois plus élevé de malformations congénitales majeures, notamment fente labio-palatine, hypospadias et anomalies affectant divers systèmes corporels par rapport à un groupe de référence non exposé à des médicaments antiépileptiques. Des risques absolus de malformations congénitales majeures après exposition au topiramate ont été rapportés dans l'intervalle de 4,3 % (1,4 % dans le groupe de référence) à 9,5 % (3 % dans le groupe de référence) (4).
- Les données des registres de grossesse ont indiqué une prévalence plus élevée de faible poids à la naissance (< 2 500 grammes) et de petitesse pour l'âge gestationnel (PAG ; définie comme un poids de naissance inférieur au 10^e percentile corrigé pour leur âge gestationnel, stratifié par sexe) pour le topiramate en monothérapie. Dans le registre nord-américain des grossesses sous antiépileptiques, le risque de PAG chez les enfants de femmes recevant du topiramate était de 18 %, contre 5 % chez les enfants de femmes non épileptiques ne recevant pas de MAE (5).

Pour les femmes en âge de procréer qui utilisent actuellement du topiramate, le traitement doit être réévalué afin de confirmer le respect du programme de prévention de la grossesse (décrit ci-dessous).

Principaux éléments du programme de prévention des grossesses

Chez les filles et les femmes en âge de procréer :

- Le traitement par topiramate doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou de la migraine.
- Les alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.
- La nécessité d'un traitement par topiramate chez ces populations doit être réévaluée au moins une fois par an.

Chez les femmes en âge de procréer :

- Le topiramate pour la prophylaxie de la migraine est contre-indiqué :
 - pendant la grossesse,
 - chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace.
- Le topiramate pour l'épilepsie est contre-indiqué :
 - pendant la grossesse, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée ;
 - chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace. La seule exception concerne une femme pour laquelle il n'existe pas d'alternative appropriée, mais qui prévoit une grossesse et qui est pleinement informée des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse.
- Un test de grossesse doit être effectué avant le début du traitement.
- La patiente doit être pleinement informée et comprendre les risques potentiels liés à l'utilisation du topiramate pendant la grossesse. Cela inclut la nécessité d'une consultation chez un spécialiste si la femme planifie une grossesse et d'un contact rapide avec un spécialiste si elle débute une grossesse ou pense être enceinte.
- Au moins une méthode de contraception hautement efficace (telle qu'un dispositif intra-utérin) ou deux formes de contraception complémentaires, y compris une méthode par barrière, doivent être utilisées pendant le traitement et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement. Il convient de conseiller aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux systémiques d'utiliser également une méthode par barrière.
- Si une femme prévoit de débiter une grossesse, un traitement alternatif approprié de l'épilepsie ou de la migraine doit être proposé avant l'arrêt de la contraception. Pour le traitement de l'épilepsie, la femme doit également être informée des risques d'une épilepsie non contrôlée pendant la grossesse.
- Si une femme traitée par topiramate pour une épilepsie débute une grossesse, elle doit être rapidement adressée à des spécialistes afin de réévaluer le traitement par topiramate et

d'envisager des alternatives thérapeutiques, et de faire l'objet d'une surveillance et de conseils prénataux attentifs.

- Si une femme traitée par topiramate dans l'indication prophylaxie pour la migraine débute une grossesse, le traitement doit être immédiatement arrêté. La femme doit être adressée à un spécialiste pour faire l'objet d'une surveillance et de conseils prénataux attentifs.

Chez les filles (pour l'épilepsie uniquement) :

- Les prescripteurs doivent s'assurer que le ou les parent(s)/soignant(s) des filles utilisant le topiramate comprennent la nécessité de contacter un spécialiste dès que l'enfant a ses premières règles.
- À ce moment-là, la patiente et le ou les parent(s)/soignant(s) doivent recevoir des informations complètes sur les risques dus à l'exposition au topiramate in utero, et sur la nécessité d'utiliser une contraception hautement efficace.

Matériel éducatif :

Afin d'aider les professionnels de santé et les patientes à éviter une exposition au topiramate pendant la grossesse et de fournir des informations sur les risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse, des matériels éducatifs seront mis en place, dont notamment :

- un guide destiné aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des filles et des femmes en âge de procréer utilisant du topiramate, y compris un formulaire de sensibilisation aux risques, qui doit être utilisé au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque examen annuel du traitement par topiramate par le médecin traitant,
- un guide destiné aux patientes qui doit être fourni à tous les filles ou à leur/leurs parent(s)/soignant(s) ainsi qu'aux femmes en âge de procréer utilisant du topiramate,
- une carte destinée aux patientes (incluse dans ou jointe à l'emballage extérieur), afin qu'elle soit fournie à la patiente chaque fois que le médicament est dispensé.

Un texte d'avertissement sur le risque tératogène sera ajouté sur l'emballage extérieur de tous les médicaments contenant du topiramate.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Topamax au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Topamax peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance via le numéro de téléphone 800 29 504 ou par e-mail à janssen@jacbe.jnj.com.



Demande d'informations complémentaires

Si vous avez des questions ou souhaitez obtenir plus d'informations relatives à Topamax, n'hésitez pas à contacter l'équipe en charge de l'information médical au numéro de téléphone 800 29 504 ou par e-mail à janssen@jacbe.jnj.com.

Nous vous remercions de votre attention et vous prions d'agréer, Cher Professionnel de la Santé, nos salutations distinguées.

Luc Van Oevelen, MD
Country Medical Director
Janssen-Cilag NV

Références

¹**Björk M**, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol*. Publié en ligne le 31 mai 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

²**Dreier JW**, Björk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol*. Publié en ligne le 17 avril 2023. doi : 10.1001/jamaneurol.2023.0674. En ligne avant impression. PMID: 37067807.

³**Hernandez-Diaz S**, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (2022), In: EXTRAITS de l'ICPE 2022, la 38^e Conférence internationale sur la pharmacoépidémiologie et la prise en charge du risque thérapeutique (ICPE), Copenhague, Danemark, 26–28 août 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47.

⁴**Cohen JM**, Alvestad S, Cesta CE, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. *Ann Neurol*. 2023; 93(3):551-562.

⁵**Hernandez-Diaz S**, McElrath TF, Pennell PB et al. Fetal Growth and Premature Delivery in Pregnant Women on Anti-epileptic Drugs. *Registre nord-américain des grossesses sous médicaments antiépileptiques*. *Ann Neurol*. 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMI:28856694.