

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le topiramate, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Le topiramate est connu pour être tératogène et foetotoxique. Pendant la période couverte par le PSUR, le signal « petit pour l'âge gestationnel (PAG) » a été confirmé sur la base des données de la littérature. Le PRAC a convenu que cette information, associée à une augmentation de l'exposition au topiramate au cours de la période de suivi chez les femmes en âge de procréer, justifiait la nécessité d'une mise en garde supplémentaire en rubrique 4.4 de l'information produit pour renforcer les avertissements concernant la tératogénicité.

En ce qui concerne le risque tératogène, les données publiées avant et pendant la période couverte par le PSUR suggèrent également que le topiramate traverse la barrière placentaire chez l'homme. De plus, les données indiquent également une possible relation dose-effet concernant le risque de malformation et qu'il existe une tendance à un risque plus élevé de malformations récurrentes au cours des grossesses exposées au topiramate. Compte tenu de cela, le PRAC a convenu que des recommandations concernant la gestion de l'exposition au cours de la grossesse devaient être ajoutées en rubrique 4.6 du résumé des caractéristiques du produit. L'information concernant l'allaitement a également été mise à jour pour tenir compte des cas rapportés d'exposition au médicament au cours de l'allaitement et de la publication de Westergren et al., 2014.

Enfin, le PRAC a convenu qu'une note devait être ajoutée sous le tableau des effets indésirables en rubrique 4.8 pour refléter les effets indésirables observés de malformations congénitales et de retard de croissance intra-utérin.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au topiramate, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le topiramate demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du topiramate sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au
niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

[...]

Femme en âge de procréer

Le topiramate peut être nocif pour le fœtus et retarder la croissance intra-utérine (petit poids pour l'âge gestationnel et faible poids de naissance) quand il est administré chez la femme enceinte. Les données issues du registre de grossesse des Médicaments Antiépileptiques d'Amérique du Nord pour le topiramate utilisé en monothérapie ont montré que la prévalence de malformations congénitales majeures était environ 3 fois supérieure (4,3%) à celle du groupe de référence ne prenant pas de MAE (1,4%). De plus, les données issues d'autres études indiquent que, comparativement à la monothérapie, il y a une augmentation du risque d'effets tératogènes lors de l'utilisation des MAE en association.

Avant d'initier le traitement avec topiramate chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé et une méthode de contraception hautement efficace doit être conseillée (voir rubrique 4.5). La patiente doit être pleinement informée des risques liés à l'utilisation du topiramate au cours de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.6).

- Rubrique 4.6

[...]

Risque lié au topiramate

Le topiramate est tératogène chez les souris, le rat et le lapin (voir rubrique 5.3). Chez le rat, le topiramate passe le placenta.

Chez l'homme, le topiramate passe le placenta et des concentrations similaires ont été retrouvées dans le cordon ombilical et le sang maternel.

Les données cliniques issues de registres de grossesse indiquent que les nourrissons exposés au topiramate en monothérapie ont :

- Un risque accru de malformations congénitales (en particulier, fente labiale/fente palatine, hypospadias et anomalies impliquant différents systèmes) après exposition au cours du premier trimestre de grossesse. Les données issues du registre de grossesse des Médicaments Antiépileptiques d'Amérique du Nord pour le topiramate utilisé en monothérapie ont montré que ~~l'incidence~~ **la prévalence** de malformations congénitales majeures était environ 3 fois supérieure **(4,3%)** à celle du groupe de référence ne prenant pas de MAE **(1,4%)**. De plus, les données issues d'autres études indiquent que, comparativement à la monothérapie, il y a une augmentation du risque d'effets tératogènes lors de l'utilisation des MAE en association. **Le risque a été rapporté comme dose dépendant ; des effets ont été observés à toutes les doses. Chez les femmes traitées avec le topiramate qui ont eu un enfant présentant une malformation congénitale, il semble y avoir un risque accru de malformations lors de grossesses ultérieures lorsqu'elles sont exposées au topiramate.**

- Une prévalence plus élevée de faible poids de naissance (< 2500 g) par rapport au groupe de référence.
- Une prévalence accrue d'être Petit pour l'Age Gestationnel (PAG : défini par un poids de naissance inférieur au 10ème percentile après correction en fonction de l'âge gestationnel et stratification en fonction du sexe). Les conséquences à long terme de ces observations de PAG n'ont pas pu être déterminées.

~~Il est recommandé que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception hautement efficace (voir la rubrique 4.5) et envisagent d'autres alternatives thérapeutiques.~~

[...]

Allaitement

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du topiramate dans le lait. L'excrétion du topiramate dans le lait maternel n'a pas été évaluée dans des études contrôlées chez l'Homme. Des observations limitées chez les patients suggèrent une excrétion importante du topiramate dans le lait maternel. **Les effets observés chez les nouveau-nés / nourrissons allaités de mères traitées incluent diarrhée, somnolence, irritabilité et prise de poids inadéquate.** ~~Etant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel,~~ **Par conséquent,** une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par le topiramate en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère (voir rubrique 4.4).

- Rubrique 4.8 (en dessous du tableau)

[...]

Malformations congénitales et retard de croissance intra-utérin (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.6).

Notice

Le texte doit être modifié comme suit :

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X

Ne prenez jamais X :

- Si vous êtes allergique au topiramate ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- pour la prévention de la migraine ; si vous êtes enceinte **ou si** vous êtes ~~susceptible de devenir~~ **enceinte une femme en âge d'avoir des enfants,** et que sauf si vous ~~n'utilisez pas de~~ **une** contraception efficace (voir rubrique « Grossesse et allaitement » pour plus d'informations). **Vous devez discuter avec votre médecin de la meilleure méthode de contraception à utiliser lorsque vous prenez X.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre X si vous :

- ...
- **prenez X pour traiter l'épilepsie et que vous** êtes enceinte ou **que vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants** ~~pouvez devenir enceinte~~ (voir la rubrique « Grossesse et allaitement » pour plus d'informations)

Autres médicaments et X

...

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez :

- ...

- une pilule contraceptive. X peut rendre votre pilule contraceptive moins efficace. **Vous devez discuter avec votre médecin de la meilleure méthode de contraception à utiliser lorsque vous prenez X.**

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Prévention de la migraine :

X peut être nocif pour l'enfant à naître. Vous ne devez pas utiliser X si vous êtes enceinte. Vous ne devez pas utiliser X pour la prévention de la migraine si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, sauf si vous utilisez une contraception efficace. Discutez avec votre médecin de la meilleure méthode de contraception et si X est adapté pour vous. Avant le début du traitement par X, un test de grossesse doit être réalisé.

Traitement de l'épilepsie :

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez discuter avec votre médecin d'autres traitements possibles au lieu de X. Si la décision est prise d'utiliser X, vous devez utiliser une contraception efficace. Discutez avec votre médecin de la meilleure méthode de contraception à utiliser lorsque vous prenez X. Avant le début du traitement par X, un test de grossesse doit être réalisé. Votre médecin et vous discuterez de l'utilisation de contraceptifs et si X vous convient.

Parlez à votre médecin si vous souhaitez devenir enceinte.

Comme pour d'autres médicaments antiépileptiques, il existe un risque pour le fœtus lorsqu'X est pris pendant la grossesse. Assurez-vous d'avoir bien compris les risques et les bénéfices à utiliser X pour l'épilepsie pendant la grossesse.

- **Si vous prenez X pendant la grossesse, votre bébé a un risque plus élevé de malformations congénitales, en particulier de fente labiale (fente dans la lèvre supérieure) et de fente palatine (fente dans le palais de la bouche). Les nouveau-nés peuvent également avoir une malformation du pénis (hypospadias). Ces malformations peuvent se développer au début de la grossesse, même avant que vous ne sachiez que vous êtes enceinte.**
- **Si vous prenez X pendant la grossesse, votre bébé peut être plus petit qu'attendu à la naissance. Parlez avec votre médecin si vous avez des questions sur ce risque pendant la grossesse.**
- **Il peut y avoir d'autres médicaments pour traiter votre maladie qui présentent un risque plus faible de malformations congénitales.**
- **Informez votre médecin immédiatement si vous tombez enceinte en prenant X. Vous et votre médecin devrez décider si vous continuez à prendre X pendant votre grossesse.**

Vous ne devez pas prendre X si vous êtes enceinte ou si vous êtes susceptible de l'être et que vous n'utilisez pas de contraception hautement efficace

Allaitement

La substance active de X (topiramate) passe dans le lait maternel. Des effets ont été observés chez les bébés allaités de mères traitées, incluant diarrhée, sensation de somnolence, sensation d'irritabilité et faible prise de poids. Par conséquent, votre médecin discutera avec vous de l'interruption de l'allaitement ou de votre traitement par X. Votre médecin prendra en compte l'importance du médicament pour la mère et le risque pour le bébé.

Les mères qui allaitent pendant le traitement par X doivent informer le médecin dès que possible si le bébé présente des signes inhabituels.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de septembre 2017
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	29 octobre 2017
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	28 décembre 2017