

13 octobre 2023
EMA/455917/2023

Nouvelles mesures visant à prévenir l'exposition au topiramate pendant la grossesse

Autres restrictions d'utilisation; programme de prévention de la grossesse à mettre en place

Le 11 octobre 2023, le CMDh¹ a approuvé de nouvelles mesures recommandées par le comité de sécurité de l'EMA (PRAC) en septembre afin d'éviter l'exposition des enfants aux médicaments contenant du topiramate dans l'utérus, car le médicament peut augmenter le risque de problèmes neurodéveloppementaux après une exposition pendant la grossesse. Le topiramate est déjà connu pour être à l'origine de graves anomalies congénitales lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse.

Des médicaments contenant du topiramate sont utilisés dans l'Union européenne (UE) pour le traitement de l'épilepsie et la prévention de la migraine. Dans certains pays de l'UE, le médicament est également utilisé en association avec la phentermine pour la perte de poids. À l'heure actuelle, le topiramate ne doit pas être utilisé pour prévenir la migraine ou pour gérer le poids corporel pendant la grossesse, et les patientes qui peuvent tomber enceintes doivent utiliser un contrôle des naissances efficace lorsqu'elles utilisent du topiramate.

Pour les patientes utilisant du topiramate pour le traitement de l'épilepsie, le médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins qu'il n'existe aucun autre traitement approprié disponible.

Le CMDh a également approuvé des mesures supplémentaires, sous la forme d'un programme de prévention de la grossesse, pour éviter l'exposition des enfants au topiramate dans l'utérus. Ces mesures informeront toute femme ou jeune fille susceptible d'avoir des enfants des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse et de la nécessité d'éviter une grossesse au cours du traitement par le topiramate.

Les professionnels de la santé doivent s'assurer que toutes les patientes susceptibles de tomber enceintes sont pleinement conscientes des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse. D'autres options thérapeutiques doivent être envisagées et la nécessité d'un traitement par le topiramate doit être réévaluée au moins une fois par an.

Les informations sur le produit relatives aux médicaments contenant du topiramate seront mises à jour afin de mettre davantage en évidence les risques et les mesures à prendre. Les patientes et les professionnels de la santé recevront du matériel éducatif concernant les risques liés à l'utilisation du

¹Le CMDh est un organisme de réglementation des médicaments représentatif des États membres de l'Union européenne (UE), de l'Islande, du Liechtenstein et de la Norvège.



topiramate pendant la grossesse, et une carte patient sera fournie à la patiente avec chaque conditionnement de médicaments. Une mise en garde visible sera également ajoutée à l'emballage extérieur du médicament.

Ces mesures font suite à un examen des données disponibles par le PRAC, qui comprend trois études observationnelles récentes^{2,3,4}. Deux de ces études, qui se sont appuyées en grande partie sur les mêmes ensembles de données, suggèrent que les enfants nés de mères épileptiques et qui ont été exposés au topiramate dans l'utérus peuvent présenter un risque deux à trois fois plus élevé de troubles neurodéveloppementaux, en particulier de troubles du spectre autistique, de déficience intellectuelle ou de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), par rapport aux enfants nés de mères atteintes d'épilepsie ne prenant pas de médicament antiépileptique. La troisième étude n'a pas montré d'augmentation du risque de ces résultats chez les enfants nés de mères exposées au topiramate pendant la grossesse, par rapport aux enfants nés de femmes atteintes d'épilepsie ne prenant pas de médicament antiépileptique.

Dans son examen, le PRAC a confirmé l'augmentation connue du risque d'anomalies congénitales et de réduction de la croissance de l'enfant à naître lorsque les mères reçoivent du topiramate pendant la grossesse. Des anomalies congénitales toucheront 4 à 9 enfants sur 100 nés de femmes qui prennent du topiramate pendant la grossesse, contre 1 à 3 enfants sur 100 nés de femmes qui ne prennent pas un tel traitement. En outre, environ 18 enfants sur 100 étaient plus petits et pesaient moins que prévu à la naissance lorsque les mères avaient pris du topiramate pendant la grossesse, contre 5 enfants sur 100 nés de mères ne souffrant pas d'épilepsie et ne prenant pas de médicament antiépileptique.

Au cours de l'examen, le PRAC a également consulté un groupe d'experts, de représentants des patientes et de spécialistes.

Les sociétés qui commercialisent du topiramate doivent réaliser une étude d'utilisation du médicament et des enquêtes auprès des professionnels de la santé et des patientes afin d'évaluer l'efficacité des nouvelles mesures.

À la suite de l'adoption des recommandations du PRAC par le CMDh, ces mesures seront désormais mises en œuvre dans tous les États membres dans lesquels les médicaments contenant du topiramate sont autorisés.

Informations à l'intention des patientes

- L'exposition au topiramate dans l'utérus peut provoquer des anomalies congénitales chez les enfants, et les nouveau-nés exposés peuvent être plus petits et peser moins lourd que prévu à la naissance. L'exposition au topiramate dans l'utérus peut également augmenter le risque de problèmes de développement de la fonction cérébrale, tels que des troubles du spectre autistique, une déficience intellectuelle ou un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH).
- Si vous êtes enceinte ou susceptible de tomber enceinte, des restrictions importantes s'appliquent à l'utilisation du topiramate:

² Bjørk M, ZOEGA H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* 1^{er} juillet 2022;79(7):672-681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.

³ Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* 1^{er} juin 2023;80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.

⁴ Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. Dans: RÉSUMÉS de l'ICPE 2022, 38^e conférence internationale sur la pharmacoépidémiologie et la gestion des risques thérapeutiques (ICPE), Copenhague, Danemark, du 26 au 28 août 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl. 2:3-678, résumé 47.

- vous ne devez pas utiliser de topiramate pour prévenir la migraine ou gérer votre poids corporel en cas de grossesse. Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, vous ne devez pas utiliser de topiramate pour ces affections, à moins que vous n'utilisiez un contrôle des naissances très efficace.
- si vous souffrez d'épilepsie, vous ne devez pas utiliser de topiramate si vous êtes enceinte, à moins qu'il n'existe aucun autre traitement qui vous permette de contrôler les crises d'épilepsie de manière satisfaisante.
- si vous souffrez d'épilepsie et que vous êtes susceptible de tomber enceinte, vous ne devez pas utiliser de topiramate à moins que vous n'utilisiez un contrôle des naissances très efficace. Si vous prévoyez de tomber enceinte et que le topiramate est le seul traitement qui vous permette de contrôler les crises d'épilepsie de manière satisfaisante, vous devez en parler à votre médecin, qui vous donnera des informations concernant les risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse et les risques liés aux crises d'épilepsie pendant la grossesse.
- Si vous êtes une patiente susceptible de tomber enceinte, votre médecin vous fournira des informations afin que vous compreniez les risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse, et ce avant le début de la prise de topiramate et au moins une fois par an pendant le traitement.
- Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, vous devez toujours utiliser une méthode de contrôle des naissances efficace pendant que vous prenez du topiramate. Discutez avec votre médecin de la méthode de contraception adaptée à votre cas pendant que vous prenez du topiramate.
- Adressez-vous à votre médecin si vous prévoyez de tomber enceinte. N'arrêtez pas d'utiliser un contrôle des naissances efficace tant que vous n'avez pas discuté d'une alternative thérapeutique avec votre médecin. Si vous prenez du topiramate pour l'épilepsie, n'arrêtez pas de prendre le médicament sans consulter votre médecin car cela pourrait vous nuire ou nuire à votre enfant à naître.
- Informez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte ou si vous pensez l'être.
- Si vous avez des questions ou des craintes, parlez-en à votre médecin.

Informations à l'intention des professionnels de santé

- Il est déjà bien connu que le topiramate peut provoquer des malformations congénitales majeures et un retard de croissance intra-utérin lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse. Des données récentes suggèrent également un risque potentiellement accru de troubles neurodéveloppementaux à la suite de l'utilisation de topiramate pendant la grossesse.
- Dans le cadre de la prévention de la migraine et du traitement pour la gestion du poids, le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse. Le traitement par topiramate doit être arrêté si la patiente tombe enceinte ou planifie une grossesse. Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par topiramate.
- Dans le traitement de l'épilepsie, le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse, à moins qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée. Le topiramate est également contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer souffrant d'épilepsie et n'utilisant pas de contraception hautement efficace. La seule exception concerne une femme pour laquelle il n'existe pas de

traitement de substitution approprié mais qui planifie une grossesse et qui a été pleinement informée des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse.

- Quelle que soit l'indication, le topiramate ne doit être utilisé chez les femmes en âge de procréer que si les conditions suivantes du programme de prévention de la grossesse sont remplies:
 - un test de grossesse est réalisé avant le début du traitement;
 - des conseils sont fournis sur les risques d'un traitement par topiramate et la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement;
 - un examen du traitement en cours est réalisé au moins une fois par an, au moyen d'un formulaire de sensibilisation aux risques.Pour s'assurer que des mesures appropriées ont été prises, les patientes et les prescripteurs rempliront ce formulaire au début du traitement et lors de chaque examen annuel et si la patiente planifie une grossesse ou est tombée enceinte. Il convient de veiller à ce que la patiente soit pleinement informée et ait compris les risques et les mesures à prendre.
- Le traitement par topiramate des patientes 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. Le traitement par topiramate/phentermine doit être pris en charge par un médecin expérimenté dans la gestion du poids. D'autres options thérapeutiques doivent être envisagées et la nécessité du traitement doit être réévaluée conjointement avec la patiente au moins une fois par an. Le traitement en cours doit être réévalué afin de s'assurer que les mesures décrites ci-dessus ont été prises.

Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC) sera envoyée en temps utile aux professionnels de la santé qui prescrivent, délivrent ou administrent le médicament. La DHPC sera également publiée sur une [page dédiée](#) sur le site web de l'EMA.

Plus d'informations sur le médicament

Le topiramate est utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments pour prévenir les crises d'épilepsie. Le médicament est également utilisé pour prévenir les migraines et, dans certains pays de l'UE, pour la perte de poids dans le cadre d'une association à dose fixe avec la phentermine.

Le topiramate est disponible dans l'UE sous différentes dénominations commerciales, dont Topamax, Topimax, Epitomax et plusieurs médicaments génériques. Dans certains pays de l'UE, le topiramate est disponible en association avec la phentermine sous le nom de Qsiva.

Informations complémentaires relatives à la procédure

L'examen du topiramate a débuté à la demande de l'agence française des médicaments, au titre de l'[article 31 de la directive 2001/83/CE](#), en lien avec un examen des signaux qui a démarré en [juillet 2022](#) et s'est achevé en septembre 2022.

L'examen a été réalisé par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain. Il a émis un ensemble de recommandations. Étant donné que les médicaments contenant du topiramate sont tous autorisés au niveau national, les recommandations du PRAC ont été envoyées au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain (CMDh). Le CMDh est un organe représentatif des États

membres de l'UE, ainsi que de l'Islande, du Liechtenstein et de la Norvège. Il veille à l'harmonisation des normes de sécurité pour les médicaments autorisés dans le cadre de procédures nationales au sein de l'UE.

Étant donné que l'avis du CMDh a été adopté par consensus, les mesures seront directement mises en œuvre par les États membres dans lesquels ces médicaments sont autorisés.