INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

INFORMATIONS SÉCURITÉ PATIENTS

Lettre aux professionnels de santé

Octobre 2023

Topiramate (EPITOMAX® et génériques) : Nouvelles restrictions pour prévenir une exposition pendant la grossesse

Information destinée aux neurologues, pédiatres, neuropédiatres, psychiatres, médecins généralistes, gynécologues, gynécologues obstétriciens, sage-femmes, centres de traitement et de prise en charge de la douleur, centres de Protection Maternelle et Infantile (PMI), endocrinologues, spécialistes en médecine interne, pharmaciens hospitaliers et officinaux.

Madame, Monsieur, Cher professionnel de santé,

Cette lettre est envoyée en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour vous informer de la mise en œuvre d'un **programme de prévention des grossesses pour les médicaments contenant du topiramate.**

Cette lettre vous est transmise dans la continuité du courrier diffusé en octobre 2022 qui vous informait de la modification des conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments. Pour rappel, depuis le 2 novembre 2022 pour les initiations de traitement et le 2 mai 2023 pour les traitements en cours, les conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments, pour les enfants et adolescents de sexe féminin, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sont :

- Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou pédiatrie ;
- Renouvellement possible par tout médecin dans l'intervalle ;
- Délivrance conditionnée à la présentation de l'accord de soins annuel co-signé par la patiente et le neurologue ou le pédiatre, associé à l'ordonnance du neurologue ou du pédiatre datant de moins d'un an.

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, une déficience intellectuelle 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 pour le traitement de l'épilepsie :**
  - **Pendant la grossesse, sauf en l'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**

avec un projet de grossesse mais pour laquelle il n'existe pas d'alternative appropriée et qui a été pleinement informée des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse.

- **Le topiramate pour la prophylaxie de la migraine est déjà contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace.**
- **Le traitement des enfants et adolescents de sexe féminin et des femmes en âge de procréer doit être instauré et supervisé par un neurologue, pédiatre ou neuropédiatre. La nécessité de poursuite 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 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 des grossesses est respecté.**

Programme de prévention des grossesses

<u>Chez les enfants et adolescents de sexe féminin et les femmes en âge de procréer :</u>

- Le traitement par topiramate doit être instauré et supervisé par un neurologue, pédiatre ou neuropédiatre ;
- Les alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.
- La nécessité d'un traitement par topiramate chez ces patientes doit être réévaluée au moins une fois par an.

<u>Chez les femmes en âge de procréer :</u>

- 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 l'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 avec un projet de grossesse mais pour laquelle il n'existe pas d'alternative appropriée et qui a été 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 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 barrière.
- Si une femme prévoit de débuter une grossesse, un traitement alternatif approprié de l'épilepsie ou de la migraine doit être envisagé avant l'arrêt de la contraception.
- Dans le traitement de l'épilepsie, l'arrêt brutal du traitement peut conduire à la recrudescence des crises. La patiente doit être informée qu'elle ne doit pas arrêter son traitement brutalement compte-tenu de ce risque.
- Si une femme traitée par topiramate pour une *épilepsie* débute une grossesse, elle doit être adressée en urgence à un spécialiste afin de réévaluer le traitement par topiramate et d'envisager des alternatives thérapeutiques, et elle doit faire l'objet d'une surveillance attentive et de conseils prénataux.
- Si une femme traitée par topiramate dans la *prophylaxie de 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 attentive et de conseils prénataux.

<u>Chez les enfants et adolescents de sexe féminin pour l'épilepsie uniquement :</u>

- Les prescripteurs doivent s'assurer que le(s) parent(s)/soignant(s) des enfants et adolescents de sexe féminin utilisant le topiramate comprennent la nécessité de contacter un spécialiste dès que l'enfant a ses premières règles.
- La patiente et le(s) parent(s)/soignant(s) doivent alors recevoir des informations complètes sur les risques liés à l'exposition au topiramate *in utero* et sur la nécessité d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace.

Mesures Additionnelles de Réduction des Risques :

Afin de réduire les risques liés à l'exposition au topiramate pendant la grossesse, des documents complémentaires à destination des professionnels de santé et des patients seront mis à disposition :

- Un guide destiné aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des enfants et adolescents de sexe féminin et des femmes en âge de procréer traitées par topiramate ;
- Un guide destiné aux patientes qui doit être fourni à tous les enfants et adolescents de sexe féminin ou à leur(s) parent(s)/soignant(s) ainsi qu'aux femmes en âge de procréer traitées par topiramate ;
- Une carte patiente (incluse dans ou jointe à l'emballage extérieur) remise à chaque dispensation.

Ces documents viennent s'ajouter aux mesures déjà mises en place, à savoir :

- Le formulaire d'accord de soins co-signé par le médecin spécialiste et la patiente au moment de l'instauration du traitement par topiramate et lors de chaque renouvellement annuel ;
- Le document d'aide à la dispensation destiné aux pharmaciens ;
- La mention d'alerte déjà présente sur les boites.

Contexte

Les données de deux études observationnelles [1, 2] basées sur le suivi de près de 300 enfants issus des registres scandinaves suggèrent un risque de troubles du spectre autistique, de déficience intellectuelle ou de trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) 2 à 3 fois plus élevé que celui observé chez les enfants de mères épileptiques non exposées à un médicament antiépileptique.

Une troisième étude de cohorte observationnelle [3] menée aux États-Unis ne suggère pas de sur-risque chez environ 1 000 enfants âgés de 8 ans nés de mères épileptiques exposées au topiramate *in utero*, par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non exposées à un antiépileptique.

Le topiramate est déjà connu comme étant un médicament tératogène exposant en cas de grossesse à un risque élevé de malformations congénitales majeures, ainsi qu'à un retard de croissance fœtale.

- Les nourrissons exposés *in utero* au topiramate en monothérapie présentent un risque environ 3 fois supérieur (4,3 % à 9,5 %) de malformations congénitales majeures (en particulier fente labiales/fentes palatines, hypospadias et anomalies impliquant différents systèmes) par rapport à un groupe de référence non exposé à des médicaments antiépileptiques (1,4 % à 3 %)[4].
- Les données des registres de grossesse indiquent une prévalence accrue de faible poids à la naissance (< 2 500 grammes) et de petit poids pour l'âge 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) chez les enfants nés de femmes traitées par topiramate en monothérapie par rapport au groupe de référence. Dans le registre nord-américain des grossesses sous antiépileptiques, ce risque était de 18 % par rapport aux enfants de femmes non épileptiques ne recevant pas d'antiépileptiques (5 %) [5].

Pour rappel, le topiramate est indiqué en :

- Monothérapie chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 6 ans présentant des crises épileptiques partielles avec ou sans crises épileptiques généralisées secondaires et des crises tonico-cloniques généralisées.
- Traitement en associations aux autres antiépileptiques chez les enfants âgés de 2 ans et plus, les adolescents et adultes présentant des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire ou des crises épileptiques tonico-cloniques généralisées et pour le traitement des crises épileptiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut.
- 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.

Déclaration des effets indésirables

Tout effet indésirable suspecté doit être signalé à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur https://signalement.social-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation des spécialités à base de topiramate, vous pouvez vous adresser aux laboratoires concernés (voir tableau ci-dessous) :

Dénomination	Titulaire / Exploitant
EPITOMAX® 15 mg, gélule EPITOMAX® 25 mg, gélule EPITOMAX® 50 mg, gélule EPITOMAX® 50 mg, comprimé pelliculé EPITOMAX® 100 mg, comprimé pelliculé EPITOMAX® 200 mg, comprimé pelliculé	JANSSEN-CILAG Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 25 50 75 DROM-COM Tél : 01 55 00 40 03 Email : medisource@its.jnj.com

Dénomination	Titulaire / Exploitant
TOPIRAMATE ACCORD 25 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ACCORD 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ACCORD 100 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ACCORD 200 mg, comprimé pelliculé	ACCORD HEALTHCARE Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 03 20 40 17 70 (touche 2)
TOPIRAMATE ARROW LAB 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ARROW LAB 100 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ARROW LAB 200 mg, comprimé pelliculé	ARROW GENERIQUE Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 04 72 71 63 97 infomed@laboratoire-arrow.com
TOPIRAMATE BGR 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE BGR 100 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE BGR 200 mg, comprimé pelliculé	BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 970 109
TOPIRAMATE SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE SANDOZ 100 mg, comprimé pelliculé	SANDOZ Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 455 799 Email : infomed.france@sandoz.com
TOPIRAMATE VIATRIS 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE VIATRIS 100 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE VIATRIS 200 mg, comprimé pelliculé	VIATRIS SANTE Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 12 35 50

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : http://ansm.sante.fr.

Références

[1]**Bjørk** 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, Bjørk 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 38è 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.