

Zoug, mars 2024

Communication importante relative à la sécurité

Topamax[®], Topiramat-Mepha Teva, Topiramate Sandoz[®], Topiramate Spirig HC[®]

TOPIRAMATE: MISE À JOUR DE L'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT CONCERNANT L'UTILISATION DU TOPIRAMATE PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT AINSI QUE MISE EN ŒUVRE D'UN PROGRAMME DE PRÉVENTION DE LA GROSSESSE

Madame, Monsieur,

En accord avec Swissmedic, nous vous informons dans cette lettre de la révision de l'information professionnelle et de l'information destinée aux patients pour les médicaments contenant du topiramate ainsi que de la mise en place d'un programme de prévention des grossesses.

Suite à la publication de deux études épidémiologiques indiquant un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (troubles du spectre autistique et déficit intellectuel) chez les enfants exposés au topiramate *in utero*, les rubriques «Posologie/Mode d'emploi», «Contre-indications», «Mises en garde et précautions», «Interactions» et «Grossesse, Allaitement» vont être révisées. Des mesures analogues sont également mises en œuvre dans l'UE pour les médicaments contenant du topiramate.

De plus, cette lettre a également pour but de vous rappeler les risques de malformations congénitales liées à la prise de topiramate pendant la grossesse.

Résumé

- **Le topiramate peut provoquer des malformations congénitales majeures ainsi que des restrictions de la croissance fœtale lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse. Des données récentes indiquent également une possible augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux, y compris troubles du spectre autistique, déficit intellectuel et trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), en cas de prise de topiramate pendant la grossesse.**
- **Contre-indications:**
 - **Prévention de la migraine:**
Le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace.

- **Traitement de l'épilepsie:**

Le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée. De même, son utilisation est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace. La seule exception concerne les femmes pour lesquelles il n'existe pas d'alternative appropriée, mais qui envisagent une grossesse et qui sont pleinement informées des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse.

- **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 patients souffrant d'épilepsie ou de 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 de 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.**
- **Les rubriques «Contre-indications», «Mises en garde et précautions» et «Grossesse, Allaitement» ainsi que d'autres informations pertinentes sur l'utilisation du topiramate pendant la grossesse vont être révisées dans l'information professionnelle afin de tenir compte des connaissances actuelles. Les rubriques correspondantes dans l'information destinée aux patients vont également être adaptées.**
- **Un pictogramme va être ajouté sur les boîtes pour indiquer la contre-indication pendant la grossesse.**
- **Du matériel éducatif (un guide destiné aux professionnels de santé, y compris un formulaire d'information sur les risques, un guide de la patiente ainsi qu'une carte patiente) va être mis à disposition en tant que mesures de réduction du risque.**

Informations contextuelles

Le topiramate est indiqué dans les cas suivants:

- **Épilepsie**
 - en monothérapie chez les patients âgés de 7 ans et plus présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. On ne dispose pas de données suffisantes sur les épilepsies difficiles à contrôler;
 - pour faire passer les patients épileptiques âgés de 7 ans et plus à une monothérapie par le topiramate, lorsqu'un tel changement est indiqué en raison d'une mauvaise tolérance ou un échec thérapeutique sous d'autres antiépileptiques;
 - comme traitement d'appoint chez les adultes et les enfants (âgés de 2 ans et plus) présentant des formes de crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées;
 - comme traitement d'appoint au traitement de crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut, chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus.
- **Migraine**
 - Le topiramate est indiqué pour la prévention des migraines chez les adultes et les adolescents de plus de 16 ans. Le bénéfice du topiramate dans le traitement des attaques de migraine aiguës n'a pas encore été étudié jusqu'à présent.

Les données de deux études observationnelles basées sur la population (1,2) dans les pays scandinaves, menées en grande partie sur le même ensemble de données de près de 300 enfants de mères épileptiques, exposés au topiramate *in utero*, 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) par rapport aux enfants de mères épileptiques, non exposés à un médicament antiépileptique.

Une troisième étude de cohorte observationnelle (3) menée aux États-Unis n'a pas suggéré d'incidence cumulée accrue de ces résultats jusqu'à l'âge de 8 ans chez environ 1000 enfants de mères épileptiques, exposés au topiramate *in utero*, par rapport aux enfants de mères épileptiques, non exposés à un médicament antiépileptique.

Il est connu que le topiramate, utilisé pendant la grossesse, peut provoquer de graves malformations congénitales et des restrictions de la croissance chez l'enfant à naître:

- Un risque plus élevé de malformations congénitales (p. ex. malformations crânio-faciales, hypospadias et anomalies affectant différents systèmes corporels) et notamment le risque de survenue de fente labio-palatine chez le nouveau-né après une exposition au cours du premier trimestre a été constaté. Les données issues du registre nord-américain des grossesses sous antiépileptiques pour le topiramate utilisé en monothérapie ont montré que la prévalence de malformations congénitales graves était environ trois fois supérieure (4,3%) à celle du groupe de référence ne prenant pas d'antiépileptiques (1,4%) (4).
- Les données des registres de grossesse indiquent une prévalence plus élevée de faible poids à la naissance (< 2500 grammes) ou de petitesse pour l'âge gestationnel (SGA, *Small for Gestational Age*; définie comme un poids de naissance inférieur au 10^e percentile corrigé pour l'âge gestationnel et stratifié par sexe) pour le topiramate en monothérapie. Dans le registre nord-américain des grossesses sous antiépileptiques, le risque de SGA chez les enfants de femmes recevant du topiramate était de 18%, contre 5% chez les enfants de femmes non épileptiques, ne recevant pas de médicaments antiépileptiques (5).

Principaux éléments du programme de prévention des grossesses

Chez les filles et femmes en âge de procréer:

- Le traitement par topiramate doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients souffrant d'épilepsie ou de migraine.
- Les alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.
- La nécessité d'un traitement par topiramate dans ces groupes de patientes 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 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 les femmes pour lesquelles il n'existe pas d'alternative appropriée, mais qui envisagent une grossesse et qui sont pleinement informées 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 des risques liés à l'utilisation du topiramate pendant la grossesse et comprendre ceux-ci. Cela inclut la nécessité d'une consultation chez un spécialiste si la femme envisage une grossesse et d'une consultation immédiate d'un spécialiste si elle débute une grossesse ou pense être enceinte et qu'elle prend du topiramate.
- Au moins une méthode de contraception hautement efficace (telle qu'un dispositif intra-utérin) ou deux formes de contraception complémentaires, y compris une méthode de barrière, doivent être utilisées pendant le traitement et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par topiramate.
- Si une femme envisage de débiter une grossesse, des efforts doivent être déployés pour passer à un traitement alternatif approprié 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 le topiramate débute une grossesse, elle doit être rapidement adressée à un spécialiste afin de réévaluer le traitement par topiramate et d'envisager des alternatives thérapeutiques.
- Si une femme traitée par le topiramate pour 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 et de conseils prénataux attentifs.

Chez les filles:

- Les médecins 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 les premières règles.
- A 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.

Recommandations pour les professionnels de santé

Information sur le médicament

Les rubriques «Posologie/Mode d'emploi», «Contre-indications», «Mises en garde et précautions», «Interactions» et «Grossesse, Allaitement» de l'information professionnelle suisse vont être actualisées. Les rubriques correspondantes de l'information destinée aux patients vont également être adaptées.

L'information sur le médicament actualisée est publiée sur www.swissmedicinfo.ch.

La rubrique «Mises en garde et précautions» dans l'information professionnelle va en outre être complétée comme suit:


- Section Programme de prévention des grossesses:
 - Insérer le «**Boxed Warning**» suivant:

Le topiramate est un tératogène, qui implique un risque accru de malformations congénitales, de restrictions de la croissance et d'éventuels troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés *in utero* au topiramate (voir «Grossesse, Allaitement»).

- Ajouter une mention indiquant que du matériel éducatif concernant ces mesures est à la disposition des professionnels de santé et des patientes (ou parents/soignants), que le guide de la patiente doit être fourni à toutes les femmes en âge de procréer utilisant du topiramate et qu'une carte patiente existe.

Boîtes en carton – pictogramme

Un pictogramme indiquant la contre-indication pour les femmes enceintes est imprimé sur les boîtes en carton:



Risque de malformations et de problèmes de développement neurologique du fœtus en cas de prise pendant la grossesse.
Il est impératif d'utiliser une méthode contraceptive efficace.
Informez immédiatement votre médecin si vous envisagez d'avoir un enfant ou si vous êtes enceinte.
N'interrompez pas Topamax sans l'avis de votre médecin.

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, le matériel éducatif suivant est mis à disposition:

- un **guide destiné aux professionnels de santé** impliqués dans la prise en charge des filles et des femmes en âge de procréer prenant du topiramate, incluant un **formulaire d'information sur les risques**, qui doit être utilisé au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque réévaluation annuelle du traitement par le topiramate par le médecin traitant,
- un **guide de la patiente**, qui doit être remis à toutes les filles ou à leurs parents/soignants ainsi qu'aux femmes en âge de procréer, qui prennent du topiramate,
- une **carte patiente**.

Annonce des effets indésirables

Pour le signalement de tout effet indésirable d'un médicament (EI), Swissmedic recommande aux personnes concernées d'utiliser le système électronique EIVIS, qui est l'outil de déclaration d'effets indésirables. Toutes les informations nécessaires sont disponibles sur www.swissmedic.ch.

Interlocuteurs

Si vous avez d'autres questions ou si vous avez besoin d'informations supplémentaires, veuillez vous adresser aux titulaires d'autorisation mentionnés ci-dessous.

Cordialement,

Titulaires d'autorisation concernés

Le nouveau matériel éducatif est également disponible auprès des entreprises mentionnées ci-dessous ainsi qu'auprès de Swissmedic: www.swissmedic.ch (domaine DHPC/HPC).

Médicaments	Titulaire de l'autorisation	Nous contacter
Topamax 25 mg, comprimés pelliculés Topamax 50 mg, comprimés pelliculés Topamax 100 mg, comprimés pelliculés Topamax 200 mg, comprimés pelliculés Topamax 15 mg, gélules Topamax 50 mg, gélules	Janssen-Cilag AG Gubelstrasse 34 CH-6300 Zug	Informations médicales: janssen-medinfo@its.jnj.com Tél. +41 58 231 34 34 Annonce d'EI: pharmacovigilance@jacch.jnj.com
Topiramate-Mepha Teva 25 mg, Lactab* Topiramate-Mepha Teva 50 mg, Lactab* Topiramate-Mepha Teva 100 mg, Lactab* Topiramate-Mepha Teva 200 mg, Lactab*	Mepha Pharma AG Kirschgartenstrasse 14 4051 Basel	Informations médicales: medizinschweiz@mepha.ch Tel. 0800 00 55 88 Annonce d'EI: pharmacovigilance@tevapharma.ch
Topiramate Sandoz 25 mg, comprimés pelliculés Topiramate Sandoz 50 mg, comprimés pelliculés Topiramate Sandoz 100 mg, comprimés pelliculés Topiramate Sandoz 200 mg, comprimés pelliculés	Sandoz Pharmaceuticals AG Suurstoffi 14 6343 Rotkreuz	Informations médicales: medwiss.switzerland@sandoz.com Annonce d'EI: medwiss.switzerland@sandoz.com
Topiramate Spirig HC 25 mg, comprimés pelliculés Topiramate Spirig HC 50 mg, comprimés pelliculés Topiramate Spirig HC 100 mg, comprimés pelliculés Topiramate Spirig HC 200 mg, comprimés pelliculés	Spirig HealthCare AG Industriestrasse 30 4622 Egerkingen	Informations médicales/Annonce d'EI: pharmacovigilance@spirig-healthcare.ch Tél. +41 62 388 85 88

**La production de Topiramate-Mepha Teva a été arrêtée et aucun nouveau lot ne sera livré. La mise en place du matériel éducatif n'est pas nécessaire. Pour ce médicament, Le titulaire de l'autorisation Mepha Pharma AG adaptera uniquement la version électronique de l'information sur le médicament pour ce médicament*

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.* Published online May 31, 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.* Published online April 17, 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online ahead of print. 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: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 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. North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. *Ann Neurol.* 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMID:28856694.