

Numéro unique de document : GT192016033
Date document : 21/07/2016
Direction de la Surveillance
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement

GT19201603

Séance du 7 Juillet 2016 de 09h30 à 18h en salle 2

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
MEMBRES DE L'INSTANCE				
Marianne BENOIT TRUONG CANH	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie BERNARD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvain BOUQUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Elisabeth ELEFANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GIL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Pierre JONVILLE BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Guy MAZUÉ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marc NAETT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie-André THOMPSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Céline MOUNIER	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Florence CARDONA	Chef de pôle – Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Arnaud BATZ	Evaluateur - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rym YODARENE	Evaluateur - Secrétaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Catherine DEGUINES	Chef de produit	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Augusto FERNANDEZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alexandre BASTIEN	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Programme de séance

	Sujets abordés	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Adoption
1.2	Adoption du Compte rendu Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement N° 19201602	Adoption
2.	Dossiers thématiques	
3.	Dossiers Produits – Substances (National et Européen)	
3.1	Eslicarbazépine	Adoption
3.2	Ethosuximide	Adoption
3.3	Felbamate	Adoption
3.4	Gabapentine	Adoption
3.5	Lacosamide	Adoption
3.6	Pérampanel	Adoption
3.7	Phénytoïne / fosphénytoïne	Adoption
3.8	Prégabaline	Adoption
3.9	Rétigabine	Adoption
3.10	Rufinamide	Adoption
3.11	Tiagabine	Adoption
3.12	Vigabatrin	Adoption
3.13	Zonisamide	Adoption
4.	Dossiers Produits – Substances (Européen)	
5.	Tour de table	

AMM	Autorisation de mise sur le marché
EFEMERIS	Évaluation chez la Femme Enceinte des MÉdicaments et de leurs RISques
EPAR	Rapport européen public d'évaluation (pour <i>European public assessment report</i>)
EURAP	International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy
GT	Groupe de travail
IVG	Interruption volontaire de grossesse
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SGA	Petit pour l'âge gestationnel (pour <i>Small for gestational age</i>)

1. Introduction

1.1 Adoption de l'ordre du jour

1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 19201602>

Le compte rendu est adopté à l'unanimité, sous réserve d'apporter les modifications de forme mentionnées par les membres et d'ajouter l'utilisation de la primidone qui avait été évoquée en séance lors du GT n°1920162.

1.3 Liens d'intérêt

Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

Remarques générales du groupe de travail (GT) – Concernant tous les antiépileptiques évalués

Données issues de l'étude EFEMERIS : base de données de Haute Garonne EFEMERIS (Évaluation chez la Femme Enceinte des MÉdicaments et de leurs RISques), combinant les données de différentes sources : 1- la base de données de la Caisse primaire d'Assurance maladie de la Haute-Garonne (médicaments prescrits pendant la grossesse), 2- les données de la protection maternelle et infantile (PMI) de la Haute-Garonne (certificats de santé obligatoires des enfants à 8 jours, 9 et 24 mois), 3- les données du centre de diagnostic anténatal du CHU de Toulouse (interruptions médicales de grossesse) et 4- les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) du CHU de Toulouse (interruptions de grossesse). Parmi environ 100 000 femmes enceintes (ayant accouché entre 2004 et 2015), il est rapporté :

- 43 grossesses exposées à la prégabaline ;
- 21 grossesses exposées à la gabapentine ;
- 3 grossesses exposées au lacosamide ;
- 1 grossesse exposée à la tiagabine ;
- 1 grossesse exposée au zonisamide ;
- 1 grossesse exposée à l'éthosuximide ;
- aucune grossesse exposée à l'eslicarbazépine, au felbamate, au pérampantel, à la rétigabine, au rufinamide et au vigabatrin.

Antiépileptiques indiqués en association : les membres du GT notent que parmi les antiépileptiques évalués au cours de cette séance, 9 d'entre eux (eslicarbazépine, felbamate, lacosamide, pérampantel, prégabaline (en association dans l'épilepsie mais en monothérapie pour les autres indications autorisées), rétigabine, rufinamide, tiagabine et vigabatrin (hors spasmes infantiles)) sont indiqués en association à d'autres antiépileptiques. Cela limitant, de fait, le nombre de données disponibles après exposition en monothérapie et rendant difficile l'évaluation du rôle propre de l'antiépileptique considéré.

Données animales : les données animales n'ont pas été ré-évaluées. Les incohérences ou disharmonies entre les rubriques 5.3 et 4.6 des RCP d'une part ou entre le RCP et un ouvrage de référence (Briggs) qui ont pu être identifiées seront transmises pour évaluation aux évaluateurs précliniques.

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.1 Eslicarbazépine

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	BIAL PORTELA & CA

Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* à l'eslicarbazépine est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

1) Risque malformatif

o Données animales

Les données animales concernent essentiellement la fertilité et sont plutôt discordantes en ce qui concerne le risque malformatif et/ou foetotoxique. Une révision des données par le laboratoire serait souhaitable. Néanmoins, le RCP actuel mentionne une tératogénicité chez la souris (augmentation de l'incidence globale des malformations squelettiques et majeures).

o Données cliniques

Les données sont quasiment inexistantes concernant l'eslicarbazépine et la grossesse : aucune donnée bibliographique et seulement 10 cas de grossesses exposées en monothérapie et dont l'issue est connue (un cas issu de Vigilyse® et 9 du laboratoire). Les données colligées prospectivement rapportent 1 cas d'avortement spontané, 1 interruption volontaire de grossesse (sans précision) et 2 naissances d'enfants sans anomalie. Les données colligées rétrospectivement rapportent 2 cas d'avortement spontané, 2 interruptions volontaires de grossesse (sans précision), 1 naissance d'enfant sans anomalie et 1 naissance d'enfant avec anomalie (dislocation congénitale du genou). Ces données ne permettent pas de conclure quant au risque potentiel concernant une utilisation au cours de la grossesse.

2) Risque neuro-développemental

A ce jour, les données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* à l'eslicarbazépine seule sont inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

3) Conclusion

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques relatives à l'exposition à l'eslicarbazépine au cours de la grossesse sont quasiment inexistantes, ne permettant donc pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte et devant inciter à la prudence. Il est donc nécessaire :

- que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;
- de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;
- de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus.

Avis du groupe de travail (GT)

Questions posées	Le libellé actuel de la sous rubrique Grossesse de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de : <ul style="list-style-type: none">- Données animales- Risque malformatif :<ul style="list-style-type: none">o Niveau de données disponibleso Niveau de risque globalo Types de malformations sur-représentées- Risque neuro-développemental- Relation dose-effet- Conduite à tenir
-------------------------	---

Avis relatif aux questions posées

Avis majoritaires	Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 6) sur : <ul style="list-style-type: none">- l'ajout / le remplacement du libellé « chapeau » sur le risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général, tel qu'adopté lors du GT du 24/03/2015.- la nécessité de ré-évaluer les données animales puisque des discordances sont à noter entre les données présentes dans le RCP et les données fournies par le laboratoire (notamment en ce qui concerne la tératogénicité chez la souris).- l'adéquation du RCP actuel en termes de niveau de données disponibles sur l'utilisation de
--------------------------	--

l'eslicarbazépine chez la femme enceinte.

- l'introduction d'une mention concernant les données relatives aux troubles neuro-développementaux, de type « *A ce jour, il n'existe pas ou peu de données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition in utero à l'eslicarbazépine seule* ».
- la nécessité de renforcer / compléter la conduite à tenir actuelle, avec une mention du type : « *Les données cliniques relatives à l'exposition à l'eslicarbazépine au cours de la grossesse sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte. Par conséquent, l'utilisation de l'eslicarbazépine est déconseillée au cours de la grossesse et il est nécessaire :*
 - *que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;*
 - *de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;*
 - *de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus. »*

A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.

Avis minoritaires

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.2 Ethosuximide

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	PFIZER HOLDING France

Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* à l'éthosuximide est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

1) Risque malformatif

o Données animales

Les données animales ont mis en évidence un effet tératogène de l'éthosuximide (malformations squelettiques).

o Données cliniques

L'ensemble des données disponibles issues de la littérature et de la notification spontanée sont insuffisantes pour porter une appréciation précise sur le risque malformatif lié à l'éthosuximide, souvent utilisé en polythérapie. Les données de la littérature sur cette molécule sont de plus parfois relativement anciennes. Nous avons dénombré dans la littérature 76 grossesses exposées en monothérapie avec 3 cas de malformations rapportées : chez 2 frères, avec certaines anomalies similaires au niveau du nez (Kuhnz *et al.*, 1984) et un autre cas sans information (Samrén *et al.*, 1997)). A noter que parmi les 76 grossesses exposées en monothérapie, 26 ont été colligées prospectivement, avec 2 cas de malformations (cas des 2 frères rapportés ci-dessus). L'ensemble des issues dans ces études n'est pas précisé, puisque le plus souvent, seules les naissances sont rapportées. Les données de notifications spontanées regroupent 11 cas d'exposition en monothérapie suivies en prospectif : 6 cas issus de Terappel®, avec exposition au 1^{er} trimestre et 5 cas du laboratoire (pour ces derniers, l'exposition au 1^{er} trimestre n'est pas toujours clairement établie, sauf au moins dans 1 cas avec arrêt de l'éthosuximide à 10 SA et switch par du diazépam), avec des malformations dans ce cas et pas pour les autres. Au total, les données de la littérature et de la notification spontanée rapportent 32 cas de grossesses suivies en prospectif, exposées en monothérapie au 1^{er} trimestre à l'éthosuximide. Elles sont donc très limitées.

2) Risque neuro-développemental

En l'état actuel des connaissances, les données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* à l'éthosuximide seul sont quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

3) Conclusion

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques relatives à l'exposition à l'éthosuximide au cours de la grossesse sont très limitées, ne permettant pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte et devant inciter à la prudence. Il est donc nécessaire :

- que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;
- de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;
- de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus.

Avis du groupe de travail (GT)

Questions posées	Le libellé actuel de la sous rubrique Grossesse de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de : <ul style="list-style-type: none">- Données animales- Risque malformatif :<ul style="list-style-type: none">o Niveau de données disponibleso Niveau de risque globalo Types de malformations sur-représentées- Risque neuro-développemental- Relation dose-effet- Conduite à tenir
-------------------------	---

Avis relatif aux questions posées

Avis majoritaires	Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 6) sur : <ul style="list-style-type: none">- l'ajout / le remplacement du libellé « chapeau » sur le risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général, tel qu'adopté lors du GT du 24/03/2015.
--------------------------	---

- la nécessité de revoir les données animales puisque des discordances sont à noter entre les données présentes dans le RCP et les données disponibles (notamment malformations cérébrales chez le rat et la souris ; et anomalies du comportement (chez le rat), dans des études anciennes donc potentiellement déjà évaluées).
- l'adéquation du RCP actuel en termes de niveau de données disponibles sur l'utilisation de l'éthosuximide chez la femme enceinte.
- l'introduction d'une mention concernant les données relatives aux troubles neuro-développementaux, de type « *A ce jour, il n'existe pas ou peu de données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition in utero à l'éthosuximide seul* ».
- la nécessité de renforcer / compléter la conduite à tenir actuelle, avec une mention du type : « *Les données cliniques relatives à l'exposition à l'éthosuximide au cours de la grossesse sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte. Par conséquent, l'utilisation de l'éthosuximide est déconseillée au cours de la grossesse et il est nécessaire :*
 - *que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;*
 - *de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;*
 - *de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus. »*

A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.

Avis minoritaires

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.3 Felbamate

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	MSD France

Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* au felbamate est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

1) Risque malformatif

o Données animales

Les études effectuées chez l'animal (rat et lapin) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du felbamate à des doses allant jusqu'à respectivement 13,9 fois et 4,2 fois la dose humaine journalière calculée sur le poids corporel.

o Données cliniques

Les données actuelles de la littérature ne concernent qu'un nombre extrêmement réduit de patientes : 13 dont 3 seulement exposées de manière sûre en monothérapie. Les données de notifications spontanées (laboratoire et Vigilyse®) comptent 9 cas de grossesses exposées en monothérapie, dont 4 grossesses enregistrées de manière rétrospective et aucune information n'est disponible pour les 5 autres sur le mode de recueil. Aucune conclusion quant au risque malformatif lors d'exposition *in utero* au felbamate ne peut être émise à partir de ces données.

2) Risque neuro-développemental

A ce jour, les données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* au felbamate seul sont inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

3) Conclusion

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques relatives à l'exposition au felbamate au cours de la grossesse sont quasiment inexistantes, ne permettant donc pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte et devant inciter à la prudence. Il est donc nécessaire :

- que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;
- de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;
- de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus ;
- de prendre en compte les effets spécifiques du felbamate (notamment hématologiques et hépatiques) dans le choix du traitement antiépileptique, et dans le cas où le traitement devrait absolument être maintenu, d'en informer pleinement la patiente, d'utiliser la dose minimale efficace et de mettre en place une surveillance post-natale adaptée (avec notamment un bilan hématologique et hépatique).

Avis du groupe de travail (GT)

Au vu de la toxicité particulière du felbamate, et notamment son hématotoxicité et hépatotoxicité, il apparaît nécessaire de mentionner, non seulement ce risque en cas d'exposition *in utero*, mais également la nécessité de mettre en place une surveillance adaptée.

Questions posées	Le libellé actuel de la sous rubrique Grossesse de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de : <ul style="list-style-type: none">- Données animales- Risque malformatif :<ul style="list-style-type: none">o Niveau de données disponibleso Niveau de risque globalo Types de malformations sur-représentées- Risque neuro-développemental- Relation dose-effet- Conduite à tenir
-------------------------	---

Avis relatif aux questions posées

Avis majoritaires	Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 5) sur : <ul style="list-style-type: none">- l'ajout / le remplacement du libellé « chapeau » sur le risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général, tel qu'adopté lors du GT du 24/03/2015.- l'adéquation du libellé actuel concernant les données chez l'animal par rapport à la section 5.3 du RCP.- l'adéquation du RCP actuel en termes de niveau de données disponibles sur l'utilisation du
--------------------------	---

felbamate chez la femme enceinte, mais la nécessité d'une reformulation, du type « *Les données cliniques relatives à l'exposition du felbamate au cours de la grossesse sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte.* » » au lieu de « *L'innocuité de ce médicament pendant la grossesse n'a pas été établie* » qui n'est pas conforme aux recommandations du Guideline européen.

- l'introduction d'une mention concernant les données relatives aux troubles neuro-développementaux, de type « *A ce jour, il n'existe pas ou peu de données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition in utero au felbamate seul* ».

- la nécessité de renforcer / compléter la conduite à tenir actuelle, avec une mention du type : « *De plus, **en raison du risque potentiel d'hématotoxicité et d'hépatotoxicité en cas d'exposition in utero**, le felbamate ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace et chez la femme enceinte, sauf en cas d'absolue nécessité. Ainsi :*

- *la patiente doit être pleinement informée des risques et de la nécessité de planifier une grossesse ;*
- *les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement ;*
- *le traitement doit être réévalué lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;*
- *les substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus doivent être privilégiées.*

Si le traitement devait absolument être maintenu au cours de la grossesse :

- *utiliser la dose minimale efficace*
- *mettre en place une surveillance post-natale adaptée (avec notamment un bilan hématologique et hépatique) »*

A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.

Avis minoritaires

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.4 Gabapentine

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	ACTAVIS, ARROW GENERIQUES, BB FARMA, BIOGARAN, CRISTERS, EG LABO, EUROGENERICS, EVOLUPHARM, IPCA PRODUTOS, UNIPESSOAL, ALTER, GERDA, MYLAN, PFIZER HOLDING France, PHARMA LAB

Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* à la gabapentine est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

1) Risque malformatif

o Données animales

Chez la souris et le rat, la gabapentine n'est pas tératogène à doses 1 à 4 fois la dose humaine. Néanmoins, des retards d'ossification ont été observés à différents niveaux (crâne, vertèbres, membres). Des hydronéphroses et hydro-uretères ont été rapportés chez des rats exposés en prénatal à la gabapentine. Ces effets ont été observés à doses maternotoxiques. Un effet embryolétal a été observé chez le lapin.

o Données cliniques

Les données actuellement disponibles dans la littérature concernant l'exposition à la gabapentine en monothérapie au cours de la grossesse sont limitées, avec moins de 300 grossesses exposées en monothérapie au 1^{ier} trimestre et colligées prospectivement (~250 grossesses). Les 2 études incluant le nombre le plus important de grossesses exposées à la gabapentine en monothérapie (n = 145 registre prospectif ; n = 119 par croisement rétrospectif de registres) ne rapportent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales, avec des taux de malformations respectivement de 0,7 % (0,02 – 3,8) (Hernandez-Diaz *et al.*, 2012) et 1,7 % (Kallen *et al.*, 2013). A noter qu'un taux élevé de prématurité est observé chez les enfants nés de mères traitées par gabapentine enregistrées dans la base de données EFEMERIS (n = 21 ; 43 % de prématurés dont 1 cas de triplés). Ce taux étant basé sur un nombre restreint de naissances, sans prise en compte des facteurs de risque (indication, co-exposition, âge maternel, indice de masse corporelle, antécédents obstétricaux, tabagisme, etc.), il est à considérer avec précaution, et ne permet pas de conclure.

Parmi les malformations rapportées dans la littérature scientifique, sans co-exposition à une substance connue pour être tératogène, les malformations rapportées sont principalement des anomalies rénales (n = 2) ; cardiaques (n = 2) ; gastro-intestinales (n = 2) et du système nerveux central (n = 2). Les proportions d'anomalie du système nerveux central et d'anomalies rénales apparaissent élevées par rapport aux autres types de malformations. Néanmoins, au vu du très faible nombre de cas, de l'absence de détail sur les facteurs de risque autre que les co-expositions médicamenteuses (tel que les antécédents maternels, la consommation d'alcool, l'exposition à d'autres substances, etc.) et des méthodologies différentes utilisées dans les études (recueil prospectif et rétrospectif des données ; durées de suivi différentes ; etc.), ces données doivent être considérées avec précaution et ne permettent pas de comparaison à la population générale ni de conclure quant au profil malformatif de la gabapentine. Cependant, des malformations rénales ayant été observées dans les études animales, il apparaît nécessaire d'attirer l'attention des professionnels de santé sur l'éventualité de ce type de malformations.

2) Risque neuro-développemental

Les données issues de la littérature scientifique relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* à la gabapentine seule sont quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion. Une revue et une analyse spécifiques des cas issus de la notification spontanée doivent être demandées aux laboratoires ne les ayant pas fournis.

3) Conclusion

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques relatives à l'exposition à la gabapentine au cours de la grossesse sont limitées, ne permettant donc pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte et devant inciter à la prudence. Il est donc nécessaire :

- que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;
- de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;
- de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus.

Avis du groupe de travail (GT)

Analyse des données disponibles : les membres du GT s'accordent sur l'intérêt de compléter l'évaluation par une analyse plus précise concernant le risque d'anomalies rénales (sur la base de données pré-cliniques et cliniques).

Prescriptions hors-AMM : il est noté qu'une utilisation hors-AMM dans la migraine et en psychiatrie est possible (notamment au vu des publications disponibles dans la littérature).

Exposition : le nombre de femmes en âge de procréer (15-49 ans) traitées par gabapentine est important.

Risque en cas d'exposition au cours de la grossesse :

- le taux élevé de naissances prématurées observé dans la base EFEMERIS, bien que ne permettant pas de conclusion définitive par absence de prise en compte des facteurs de risque potentiels, pose question et nécessite d'être investigué.
- la proximité structurelle de la gabapentine et de la prégabaline et le signal en termes de risque malformatif après exposition *in utero* à la prégabaline, incitent à une attention et une prudence particulières pour la gabapentine.
- l'embryo-létalité observée chez l'animal incite à analyser le risque de fausses couches spontanées, qui ne l'a pas été dans le cadre de cette évaluation.

Allaitement : il est noté que des données relatives à l'excrétion de la gabapentine dans le lait maternel sont disponibles. Il apparaît donc nécessaire de mettre à jour le RCP avec les données disponibles et le cas échéant, de modifier la conduite à tenir actuelle.

Questions posées

Le libellé actuel de la sous rubrique Grossesse de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de :

- Données animales
- Risque malformatif :
 - o Niveau de données disponibles
 - o Niveau de risque global
 - o Types de malformations sur-représentées
- Risque neuro-développemental
- Relation dose-effet
- Conduite à tenir

Avis relatif aux questions posées

Avis majoritaires

Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 8) sur :

- l'ajout / le remplacement du libellé « chapeau » sur le risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général, tel qu'adopté lors du GT du 24/03/2015.
 - la nécessité de compléter le libellé actuel concernant les données chez l'animal mentionnées dans la rubrique 4.6, afin d'ajouter que les anomalies observées chez l'animal sont d'ordre rénal. Cela dans le but, en l'absence de données cliniques suffisantes, d'attirer l'attention des professionnels de santé sur l'éventualité de ce type de malformations et d'orienter la surveillance prénatale si nécessaire.
 - l'adéquation du RCP actuel en termes de niveau de données disponibles sur l'utilisation de la gabapentine chez la femme enceinte.
 - la nécessité de renforcer / compléter la conduite à tenir actuelle, avec une mention du type : « *Les données cliniques relatives à l'exposition à la gabapentine au cours de la grossesse sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte. Par conséquent, **quelle que soit l'indication**, l'utilisation de la gabapentine est déconseillée au cours de la grossesse et il est nécessaire :*
- *que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;*
 - *de réévaluer la nécessité du traitement lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;*
 - *de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus. »*

A noter qu'une modification de la sous-section Allaitement de la rubrique 4.6 apparaît nécessaire puisque des données sont disponibles (contrairement à ce qui est actuellement mentionné).

A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.

Les membres du GT estiment également nécessaire :

- de demander au(x) laboratoire(s) titulaire(s) de l'AMM une analyse quant au risque de prématurité et de fausses couches spontanées ;
- de demander au(x) laboratoire(s) titulaire(s) de l'AMM une analyse concernant le risque d'anomalies rénales (sur la base de données pré-cliniques et cliniques).

Note post-GT : Des données doivent être demandées au(x) laboratoire(s) (données susmentionnées, ainsi qu'une revue et une analyse spécifiques des cas de troubles à distance à demander aux laboratoires ne les ayant pas fournies), ainsi, dans l'attente, il apparaît difficile de statuer précisément sur la conduite à tenir « *est déconseillée* » ou « *ne doit pas être utilisée* ». L'attitude la plus prudente sera donc adoptée. Néanmoins, les recommandations de contraception, de réévaluation du traitement et d'orientation vers des substances dont

	l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus peuvent d'ores et déjà être ajoutées.
<i>Avis minoritaires</i>	

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.5 Lacosamide

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	UCB PHARMA

Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* au lacosamide est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

1) Risque malformatif

o Données animales

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes (chez le rat ou le lapin) mais ont mis en évidence une embryotoxicité à des doses maternotoxiques. Néanmoins, les niveaux de doses testés chez l'animal étant inférieurs aux doses thérapeutiques utilisées chez l'Homme, les données animales sont insuffisantes pour caractériser complètement le potentiel embryo-foetotoxique et tératogène du lacosamide.

o Données cliniques

Fréquence globale de malformation

Les données actuellement disponibles concernant l'exposition au lacosamide au cours de la grossesse sont très limitées, avec :

- environ 40 grossesses exposées en monothérapie au moins au cours du 1er trimestre :
 - . dont environ 30 colligées prospectivement, parmi lesquelles il n'est pas rapporté de malformation majeure (1 malformation du pavillon de l'oreille classée en malformation mineure)
 - . dont 2 cas de malformation (parmi lesquels 1 avec un facteur de risque) rapportés parmi les 10 cas colligés rétrospectivement
- environ 120 grossesses exposées en polythérapie au moins au cours du 1er trimestre (environ 90 colligées prospectivement et 30 rétrospectivement), avec pour une majorité d'entre elles des facteurs de risque connus et/ou des manques d'information, ne permettant pas de conclure quant au rôle du lacosamide.

Types de malformations : Parmi les malformations observées, la présence de facteurs de risque (notamment en termes de co-expositions) ou le manque d'informations (sur les malformations et/ou co-expositions) pour la majorité des cas, ne permet pas d'analyser ni d'identifier un profil malformatif particulier du lacosamide.

2) Risque neuro-développemental

En l'état actuel des connaissances, les données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* au lacosamide seul sont quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

3) Conclusion

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques relatives à l'exposition au lacosamide au cours de la grossesse sont très limitées, ne permettant donc pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte et devant inciter à la prudence. Il est donc nécessaire :

- que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;
- de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;
- de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus.

Avis du groupe de travail (GT)

Questions posées	Le libellé actuel de la sous rubrique Grossesse de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de : <ul style="list-style-type: none">- Données animales- Risque malformatif :<ul style="list-style-type: none">o Niveau de données disponibleso Niveau de risque globalo Types de malformations sur-représentées- Risque neuro-développemental- Relation dose-effet- Conduite à tenir
-------------------------	---

Avis relatif aux questions posées	
Avis majoritaires	<p>Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 5) sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'ajout / le remplacement du libellé « chapeau » sur le risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général, tel qu'adopté lors du GT du 24/03/2015. - la nécessité de revoir les données animales puisque des discordances sont à noter entre les données présentes dans le RCP et les données disponibles. - l'adéquation du RCP actuel en termes de niveau de données disponibles sur l'utilisation du lacosamide chez la femme enceinte, mais la possibilité d'une reformulation, du type « <i>Les données cliniques relatives à l'exposition du lacosamide au cours de la grossesse sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte.</i> » au lieu de « <i>Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du lacosamide chez la femme enceinte. Des études chez l'animal n'ont pas indiqué d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin, mais une embryotoxicité a été observée chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu</i> » (afin de rassembler les informations relatives aux données cliniques et de ne pas les séparer par les données animales) ; - l'introduction d'une mention concernant les données relatives aux troubles neuro-développementaux, de type « <i>A ce jour, il n'existe pas ou peu de données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition in utero au lacosamide seul</i> ». - la nécessité de renforcer / compléter la conduite à tenir actuelle, avec une mention du type : « <i>Les données cliniques relatives à l'exposition au lacosamide au cours de la grossesse sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte. Par conséquent, l'utilisation au lacosamide est déconseillée au cours de la grossesse et il est nécessaire :</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;</i> • <i>de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;</i> • <i>de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus.</i> » <p>A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.</p>
Avis minoritaires	

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.6 Péramppanel

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	EISAI

Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* au péramppanel est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

1) Risque malformatif

o Données animales

Les données animales sont plutôt rassurantes dans le sens d'une absence de toxicité malformative mais une toxicité pré- et post-natale, mal définie, semble exister.

o Données cliniques

Il existe très peu de données sur l'utilisation de péramppanel pendant la grossesse. Les observations en clinique en monothérapie sont quasiment inexistantes et ne permettant pas de conclure et celles en polythérapie inconsistantes.

2) Risque neuro-développemental

A ce jour, les données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* au péramppanel seul sont inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

3) Conclusion

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques relatives à l'exposition au péramppanel au cours de la grossesse sont quasiment inexistantes, ne permettant donc pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte et devant inciter à la prudence. Il est donc nécessaire :

- que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;
- de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;
- de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus.

Avis du groupe de travail (GT)

Questions posées

Le libellé actuel de la sous rubrique Grossesse de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de :

- Données animales
- Risque malformatif :
 - o Niveau de données disponibles
 - o Niveau de risque global
 - o Types de malformations sur-représentées
- Risque neuro-développemental
- Relation dose-effet
- Conduite à tenir

Avis relatif aux questions posées

Avis majoritaires

Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 5) sur :

- l'ajout / le remplacement du libellé « chapeau » sur le risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général, tel qu'adopté lors du GT du 24/03/2015.
- la nécessité de faire ré-évaluer les données animales par des pré-cliniciens puisque celles-ci ne sont pas strictement concordantes entre la rubrique 4.6 (évoquant une absence de tératogénicité) tandis que la rubrique 5.3 n'en fait pas état ; et de modifier les libellés le cas échéant (rubrique 5.3 et/ou 4.6 du RCP).
- l'adéquation du RCP actuel en termes de niveau de données disponibles sur l'utilisation du péramppanel chez la femme enceinte.
- l'introduction d'une mention concernant les données relatives aux troubles neuro-développementaux, de type « *A ce jour, il n'existe pas ou peu de données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition in utero au péramppanel seul* ».
- la nécessité de renforcer / compléter la conduite à tenir actuelle, avec une mention du type : « *Les données cliniques relatives à l'exposition au péramppanel au cours de la grossesse*

sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte. Par conséquent, l'utilisation au pérampanel est déconseillée au cours de la grossesse et il est nécessaire :

- que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;
- de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;
- de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus. »

A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.

Avis minoritaires

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.7 Phénytoïne / fosphénytoïne

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	ALKOPHARMA, KEOCYT, PFIZER HOLDING France

Présentation de la problématique

Ce dossier n'a pu être présenté aux membres du groupe en séance.

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.8 Prégabaline

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	ACCORD, HEALTHCARE, ARROW GENERIQUES, BIOGARAN, EG LABO, EUROGENERICS, EVOLUPHARM, GENERICS, HCS, ALTER, PFIZER, RANBAXY, PHARMACIE, GENERIQUES, SANDOZ, TEVA SANTE, ZENTIVA,

Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* à la prégabaline est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

1) Risque malformatif

o Données animales

La prégabaline n'est pas tératogène chez la souris. Chez le rat et le lapin, des anomalies squelettiques ont été rapportées à des doses maternelles élevées.

o Données cliniques

Les données actuellement disponibles concernant le risque de malformation après exposition *in utero* à la prégabaline sont limitées (< 200 femmes suivies en prospectif). Néanmoins, la plus vaste étude publiée à ce jour sur les conséquences de l'exposition *in utero* à la prégabaline rapporte un sur-risque statistiquement significatif de malformations chez les enfants exposés *in utero* à la prégabaline par rapport aux enfants non exposés ([Winterfeld et al., 2016](#)). En effet, le taux de malformations congénitales majeures est significativement plus élevé chez les enfants exposés *in utero* à la prégabaline au 1^{er} trimestre de grossesse et après exclusion des anomalies chromosomiques ; avec 7 cas de malformations sur 116 enfants exposés (6 %) *versus* 12 sur 580 témoins (2,1 %), soit un OR = 3 (1,2 - 7,9). Les auteurs rapportent un sur-risque de malformations du système nerveux central. Au vu des limites de l'étude (taille de l'échantillon relativement faible, co-exposition à d'autres médicaments et différences entre les groupes), il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives et des études indépendantes de plus grande taille sont nécessaires pour confirmer/infirmer ces résultats. Néanmoins, ces résultats constituent un signal sur un risque de malformations congénitales majeures en particulier de malformations du système nerveux central, après exposition à la prégabaline au premier trimestre de grossesse, et sont donc à prendre en considération.

2) Risque neuro-développemental

A ce jour, les données issues de la littérature scientifique relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* à la prégabaline seule sont inexistantes, ne permettant aucune conclusion. Une revue et une analyse spécifiques des cas issus de la notification spontanée doivent être demandées aux laboratoires ne les ayant pas fournies.

3) Conclusion

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques relatives à l'exposition à la prégabaline au cours de la grossesse suggèrent un risque de malformations congénitales, notamment du système nerveux central, mais sont insuffisantes pour le quantifier précisément. Ainsi, il apparaît nécessaire :

- que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;
- de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse ;
- de privilégier des substances dont l'expérience clinique n'a pas permis d'identifier d'augmentation de risque pour le fœtus.
- de prendre en compte le signal de tératogénicité dans le choix du traitement antiépileptique, et dans le cas où le traitement devrait absolument être maintenu, d'en informer pleinement la patiente, d'utiliser la dose minimale efficace et de mettre en place une surveillance prénatale spécialisée afin de détecter la survenue éventuelle de malformations.

Avis du groupe de travail (GT)

Analyse des données disponibles : les membres du GT s'accordent sur l'intérêt de compléter l'analyse :

1) des cas de pharmacovigilance en distinguant les cas survenus en mono- ou polythérapie (mais également au sein des polythérapies, en faisant la distinction entre les polythérapies associant ou non la prégabaline à un traitement connu pour être malformatif).

2) en demandant au(x) laboratoire(s) une analyse des données relatives aux troubles neuro-développementaux (notamment leurs cas de pharmacovigilance, tel que demandé mais non fourni).

Prescriptions hors-AMM : la prégabaline est indiquée dans l'épilepsie, mais également dans les douleurs

neuropathiques et le trouble anxieux généralisé. Des membres du GT ont également remonté une utilisation hors-AMM large dans la douleur, autre que la douleur neuropathique.

Exposition : le nombre de femmes en âge de procréer (15-49 ans) traitées par prégabaline est très important et en augmentation (environ doublement sur la période 2007 - 2015).

Risque malformatif : les données actuellement disponibles suggèrent un risque de malformations congénitales après exposition *in utero* à la prégabaline. Néanmoins, celles-ci sont insuffisantes pour quantifier le risque précisément.

Allaitement : il est noté que des données relatives à l'excrétion de la prégabaline dans le lait maternel sont disponibles, indiquant un passage important et rapportant des effets chez les enfants allaités. Il apparaît donc nécessaire de mettre à jour le RCP avec les données disponibles et le cas échéant, de renforcer la conduite à tenir actuelle et préconiser une surveillance de l'enfant.

Questions posées	<p>Le libellé actuel de la sous rubrique Grossesse de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de :</p> <ul style="list-style-type: none">- Données animales- Risque malformatif :<ul style="list-style-type: none">o Niveau de données disponibleso Niveau de risque globalo Types de malformations sur-représentées- Risque neuro-développemental- Relation dose-effet- Conduite à tenir
-------------------------	--

Avis relatif aux questions posées

Avis majoritaires	<p>Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 8) sur :</p> <ul style="list-style-type: none">- l'ajout / le remplacement du libellé « chapeau » sur le risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général, tel qu'adopté lors du GT du 24/03/2015.- l'adéquation du libellé actuel concernant les données chez l'animal.- la nécessité de modifier le RCP actuel en termes de niveau de données disponibles sur l'utilisation de la prégabaline chez la femme enceinte, avec une mention du type « <i>Les données disponibles suggèrent une augmentation du risque malformatif, mais sont insuffisantes pour pouvoir le quantifier</i> ».- la nécessité de renforcer / compléter la conduite à tenir actuelle, avec une mention du type : « <i>Par conséquent, quelle que soit l'indication, la prégabaline ne doit pas être utilisée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace et chez la femme enceinte sauf en cas d'absolue nécessité. Ainsi :</i> <ul style="list-style-type: none">• <i>la patiente doit être pleinement informée des risques et de la nécessité de planifier une grossesse ;</i>• <i>les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement ;</i>• <i>le traitement doit être réévalué lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;</i>• <i>les substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus doivent être privilégiées.</i> <p><i>Si le traitement devait absolument être maintenu au cours de la grossesse :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>utiliser la dose minimale efficace</i>• <i>mettre en place une surveillance prénatale spécialisée afin de détecter la survenue éventuelle de malformations. »</i><p>A noter que des précisions pourraient être apportées dans la sous-section Allaitement de la rubrique 4.6 en termes de données disponibles, données de nature à restreindre l'utilisation pendant l'allaitement ou l'allaitement en cas d'utilisation.</p><p>A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.</p><p>Compte tenu du mécanisme d'action de la prégabaline et du niveau d'exposition des femmes en âge de procréer, les membres du GT estiment également nécessaire de demander au(x) laboratoire(s) une analyse des données relatives aux troubles neuro-développementaux (notamment leurs cas de pharmacovigilance, tel que demandé mais non fourni).</p><p>Note post-GT :</p><ul style="list-style-type: none">- Compte tenu du risque malformatif potentiel, du mécanisme d'action de la prégabaline et du niveau d'exposition des femmes en âge de procréer, il apparaît nécessaire de demander au(x) laboratoire(s) de faire une analyse de l'utilisation hors-AMM de la prégabaline et de proposer des actions afin de limiter cette utilisation hors-AMM.
Avis minoritaires	

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.9 Rétigabine

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	GLAXO GROUP

Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* à la rétigabine est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

1) Risque malformatif

o Données animales

Aucun effet sur la fertilité n'est rapporté. Aucun effet tératogène n'a été observé, mais des variations des tissus mous en présence d'une toxicité maternelle, pour des expositions inférieures aux doses maximales humaines. Une augmentation de la mortalité et une anomalie de réponse à un stimulus sonore sont retrouvées dans une espèce à faible dose, mais en présence d'une toxicité maternelle. En conclusion, les niveaux de doses testés chez l'animal étaient inférieurs aux doses thérapeutiques utilisées chez l'Homme en raison d'une toxicité maternelle dès les faibles doses. Les études animales sur la toxicité de la reproduction sont donc insuffisantes pour conclure.

o Données cliniques

Les données humaines totalisent à ce jour 8 cas prospectifs d'expositions maternelles au cours du 1^{er} trimestre sans indication d'un risque malformatif. Les 3 cas rétrospectifs évaluables (IVG exclues) d'expositions maternelles au cours du 1^{er} trimestre incluent 2 naissances sans malformation et un enfant présentant une polydactylie (pour laquelle le rôle du valproate associé peut être évoqué), une persistance du canal artériel, une rétinopathie et une hernie inguinale (pour lesquels le rôle de la prématurité est possible). Compte tenu de l'absence de cas avec exposition au-delà du 1^{er} trimestre, le risque fœtal et néonatal ne peut pas être évalué. En conclusion, les données humaines sont, à ce jour, insuffisantes pour évaluer le risque malformatif, fœtotoxique et néonatal de la rétigabine.

2) Risque neuro-développemental

Un seul cas issu du registre EURAP mentionne le suivi normal à 1 an d'un enfant exposé *in utero* à la rétigabine (en association) au 1^{er} trimestre de la grossesse. A ce jour, les données cliniques relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* à la rétigabine seule sont inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

3) Conclusion

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques relatives à l'exposition à la rétigabine au cours de la grossesse sont quasiment inexistantes, ne permettant pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte et devant inciter à la prudence. Il est donc nécessaire :

- que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;
- de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;
- de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus.

Avis du groupe de travail (GT)

- Les données animales sont difficilement exploitables (« variations des tissus mous » notion peu explicite, effets observés à doses maternotoxiques et doses inférieures aux doses thérapeutiques).
- A noter que le nombre de femmes en âge de procréer (15-49 ans) traitées par la rétigabine est très faible. En outre, le laboratoire titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de cette spécialité envisage un arrêt de commercialisation au niveau européen.

Questions posées	Le libellé actuel de la sous rubrique Grossesse de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de : <ul style="list-style-type: none"> - Données animales - Risque malformatif : <ul style="list-style-type: none"> o Niveau de données disponibles o Niveau de risque global o Types de malformations sur-représentées - Risque neuro-développemental - Relation dose-effet - Conduite à tenir
-------------------------	---

Avis relatif aux questions posées

Avis majoritaires	Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 8) sur : <ul style="list-style-type: none"> - l'ajout / le remplacement du libellé « chapeau » sur le risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général, tel qu'adopté lors du GT du 24/03/2015.
--------------------------	---

- la nécessité de modifier le libellé actuel concernant les données chez l'animal, dans le but de ne conserver dans la rubrique 4.6 que les conclusions pertinentes et informatives pour le prescripteur (comme préconisé dans le Guideline européen), en conservant le renvoi à la rubrique 5.3 du RCP, du type « *Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3)* ». Il conviendrait également que le libellé de la rubrique 5.3 soit revu par des pré-cliniciens afin de le clarifier (termes peu précis, contradictions, etc.).
- l'adéquation du RCP actuel en termes de niveau de données disponibles sur l'utilisation de la rétigabine chez la femme enceinte.
- l'introduction d'une mention concernant les données relatives aux troubles neuro-développementaux, de type « *A ce jour, il n'existe pas ou peu de données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition in utero à la rétigabine seule* ».
- la nécessité de renforcer / compléter la conduite à tenir actuelle, avec une mention du type : « *Les données cliniques relatives à l'exposition à la rétigabine au cours de la grossesse sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte. Par conséquent, l'utilisation de la rétigabine est déconseillée au cours de la grossesse et il est nécessaire :*
 - *que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;*
 - *de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;*
 - *de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus.* ».

A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.

Avis minoritaires

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.10 Rufinamide

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	EISAI

Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* au rufinamide est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

1) Risque malformatif

o Données animales

Aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence. Des malformations squelettiques sont retrouvées dans deux espèces et des anomalies viscérales dans une des deux espèces testées, à des doses peu élevées mais ayant entraîné une toxicité maternelle. Des morts fœtales et des baisses du poids fœtal ont été observées, également à des doses peu élevées mais ayant entraîné une toxicité maternelle. Aucun effet postnatal n'est observé à forte dose dans une espèce, mais une augmentation de la mortinatalité et un faible poids est constaté dans une autre espèce à dose maternotoxique. Aucun effet génotoxique n'a été identifié. En conclusion, les études animales indiquent, soit l'absence d'effet tératogène ou fœtotoxique, soit un effet tératogène ou fœtotoxique en présence d'une toxicité maternelle.

o Données cliniques

A ce jour, aucune donnée n'est disponible concernant les risques liés à une exposition *in utero* au rufinamide seul. Une dizaine d'issues de grossesse a été colligée après exposition *in utero* au rufinamide en association, sans identification de malformation parmi les naissances vivantes (statut malformatif du fœtus non précisé pour les cas d'interruptions de grossesse). Ainsi, les données humaines disponibles sont insuffisantes pour évaluer le risque malformatif, fœtotoxique, et néonatal du rufinamide.

2) Risque neuro-développemental

A ce jour, les données cliniques relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* au rufinamide seul sont inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

3) Conclusion

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques relatives à l'exposition au rufinamide au cours de la grossesse sont quasiment inexistantes, ne permettant pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte et devant inciter à la prudence. Il est donc nécessaire :

- que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;
- de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;
- de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus.

Avis du groupe de travail (GT)

- Les données animales apparaissent discordantes ou incomplètes suivant les sources, justifiant qu'elles soient revues.
- A noter que le nombre de femmes en âge de procréer (15-49 ans) traitées par rufinamide est très faible.

Questions posées	Le libellé actuel de la sous rubrique Grossesse de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de : <ul style="list-style-type: none">- Données animales- Risque malformatif :<ul style="list-style-type: none">o Niveau de données disponibleso Niveau de risque globalo Types de malformations sur-représentées- Risque neuro-développemental- Relation dose-effet- Conduite à tenir
-------------------------	---

Avis relatif aux questions posées

Avis majoritaires	Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 8) sur : <ul style="list-style-type: none">- l'ajout / le remplacement du libellé « chapeau » sur le risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général, tel qu'adopté lors du GT du 24/03/2015.- la nécessité que les données animales soient revues par des pré-cliniciens puisque celles-ci apparaissent incomplètes ou contradictoires suivant les sources (RCP, Rapport européen)
--------------------------	--

- public d'évaluation (EPAR) et Briggs) et modifier les libellés le cas échéant.
- la nécessité de reformuler le libellé relatif à la contraception qui comporte actuellement des répétitions voire des discordances, et précisant i) la nécessité d'utiliser une contraception efficace et ii) le risque d'interaction entre le rufinamide et les contraceptifs hormonaux
 - l'adéquation du RCP actuel en termes de niveau de données disponibles sur l'utilisation du rufinamide chez la femme enceinte.
 - l'introduction d'une mention concernant les données relatives aux troubles neuro-développementaux, de type « *A ce jour, il n'existe pas ou peu de données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition in utero au rufinamide seul* ».
 - la nécessité de renforcer / compléter la conduite à tenir actuelle, avec une mention du type : « *Les données cliniques relatives à l'exposition au rufinamide au cours de la grossesse sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte. Par conséquent, l'utilisation de rufinamide est déconseillée au cours de la grossesse et il est nécessaire :*
 - *que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;*
 - *de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;*
 - *de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus. ».*

A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.

A noter qu'une modification de la sous-section Fertilité de la rubrique 4.6 apparaît nécessaire puisque des données animales sont disponibles, contrairement à ce qui est actuellement mentionné.

Avis minoritaires

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.11 Tiagabine

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	TEVA PHARMA

Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* à la tiagabine est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

1) Risque malformatif

o Données animales

Aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence. Des malformations diverses ont été observées chez le rat en présence d'une toxicité maternelle, mais aucune malformation n'a été constatée chez le lapin. Des pertes embryonnaires et des variations fœtales ont été observées chez le lapin en présence d'une toxicité maternelle. Une augmentation des pertes fœtales a été observée chez le rat à faible dose, et une diminution du poids fœtal à dose maternotoxique. En conclusion, les études réalisées chez l'animal indiquent un effet tératogène ou foetotoxique à forte dose en présence d'une toxicité maternelle, sauf pour l'augmentation des morts fœtales après administration de faibles doses en fin de gestation dans une espèce.

o Données cliniques

Les données humaines d'exposition au moins au 1^{er} trimestre de la grossesse à la tiagabine avec évolution connue totalisent à ce jour :

- 15 grossesses en monothérapie suivies prospectivement avec 5 naissances normales, 3 fausses-couches spontanées (soit un taux de 20 %), 1 grossesse extra-utérine (6 %), 6 IVG.
- 9 grossesses en monothérapie suivies rétrospectivement avec 6 naissances normales, 1 fausse-couche spontanée, 2 IVG.
- 15 grossesses en polythérapie suivies prospectivement avec 9 naissances normales, 1 fausse-couche spontanée (6,6 %), 1 grossesse extra-utérine (6,6 %), 4 IVG.
- 20 grossesses en polythérapie suivies rétrospectivement avec 9 naissances normales, 1 naissance avec malformation, 6 fausses-couches spontanées, 1 grossesse extra-utérine, 1 mort fœtale *in utero*, 2 IVG.

Les deux seuls cas de malformations après exposition *in utero* à la tiagabine sont des cas rétrospectifs du laboratoire, dont un pour lequel la période d'exposition à la tiagabine n'est pas précisée et avec une coexposition au valproate, qui n'orientent pas vers des organes cibles. En l'absence d'information clinique sur les cas du laboratoire avec exposition durant toute la grossesse (1 cas prospectif et 3 rétrospectifs en monothérapie), on ne dispose d'aucune donnée sur le risque fœtal ou néonatal de la tiagabine. En conclusion, les données humaines sont, à ce jour, insuffisantes pour évaluer le risque malformatif, foetotoxique et néonatal de la tiagabine.

2) Risque neuro-développemental

A ce jour, les données cliniques relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* à la tiagabine seule sont inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

3) Conclusion

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques relatives à l'exposition à la tiagabine au cours de la grossesse sont très limitées, ne permettant pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte et devant inciter à la prudence. Il est donc nécessaire :

- que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;
- de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;
- de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus.

Avis du groupe de travail (GT)

- Les données de reprotoxicité animales ne sont pas précisées dans la rubrique 5.3 et celles mentionnées en rubrique 4.6 ne sont pas strictement concordantes avec celles du RCP américain, justifiant qu'elles soient revues.
- A noter que le nombre de femmes en âge de procréer (15-49 ans) traitées par tiagabine est très faible.
- Le nombre d'expositions au cours de la grossesse est très limité, mais parmi les grossesses exposées, il est retrouvé une proportion importante (~40 %) d'exposition en monothérapie antiépileptique, alors que le traitement est indiqué en association, ce qui pose la question de son utilisation hors-AMM.

Questions Le libellé actuel de la sous rubrique Grossesse de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement »

posées	du RCP est-il adapté en termes de : <ul style="list-style-type: none"> - Données animales - Risque malformatif : <ul style="list-style-type: none"> o Niveau de données disponibles o Niveau de risque global o Types de malformations sur-représentées - Risque neuro-développemental - Relation dose-effet - Conduite à tenir
Avis relatif aux questions posées	
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 8) sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'ajout / le remplacement du libellé « chapeau » sur le risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général, tel qu'adopté lors du GT du 24/03/2015. - la nécessité de faire ré-évaluer les données animales par des pré-cliniciens puisque celles-ci ne sont pas strictement concordantes suivant les sources (RCP européen et américain¹), et modifier les libellés le cas échéant (à noter que la rubrique 5.3 du RCP européen ne fait pas mention des données animales de reprotoxicité, ce qui est également à modifier). - l'adéquation du RCP actuel en termes de niveau de données disponibles sur l'utilisation de la tiagabine chez la femme enceinte. - l'introduction d'une mention concernant les données relatives aux troubles neuro-développementaux, de type « <i>A ce jour, il n'existe pas ou peu de données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition in utero à la tiagabine seule</i> ». - la nécessité de renforcer / compléter la conduite à tenir actuelle, avec une mention du type : « <i>Les données cliniques relatives à l'exposition à la tiagabine au cours de la grossesse sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte. Par conséquent, l'utilisation de la tiagabine est déconseillée au cours de la grossesse et il est nécessaire :</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;</i> • <i>de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;</i> • <i>de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus.</i> ». <p>A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	

¹ Tiagabine has been shown to have adverse effects on embryo-fetal development, including teratogenic effects, when administered to pregnant rats and rabbits at doses greater than the human therapeutic dose.

An increased incidence of malformed fetuses (various craniofacial, appendicular, and visceral defects) and decreased fetal weights were observed following oral administration of 100 mg/kg/day to pregnant rats during the period of organogenesis. This dose is approximately 16 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 56 mg/day, based on body surface area (mg/m²). Maternal toxicity (transient weight loss/reduced maternal weight gain during gestation) was associated with this dose, but there is no evidence to suggest that the teratogenic effects were secondary to the maternal effects. No adverse maternal or embryo-fetal effects were seen at a dose of 20 mg/kg/day (3 times the MRHD on a mg/m² basis).

Decreased maternal weight gain, increased resorption of embryos and increased incidences of fetal variations, but not malformations, were observed when pregnant rabbits were given 25mg/kg/day (8 times the MRHD on a mg/m² basis) during organogenesis. The no effect level for maternal and embryo-fetal toxicity in rabbits was 5 mg/kg/day (equivalent to the MRHD on a mg/m² basis). When female rats were given tiagabine 100 mg/kg/day during late gestation and throughout parturition and lactation, decreased maternal weight gain during gestation, an increase in stillbirths, and decreased postnatal offspring viability and growth were found.

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.12 Vigabatrin

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	SANOFI AVENTIS France

Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* au vigabatrin est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

1) Risque malformatif

o Données animales

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une tératogénicité du vigabatrin chez le lapin, avec une augmentation de l'incidence des fentes palatines aux 2 plus fortes doses testées.

o Données cliniques

Fréquence globale de malformations

Les données actuellement disponibles concernant l'exposition au vigabatrin au cours de la grossesse sont très limitées, avec 12 grossesses exposées en monothérapie au moins au cours du 1^{er} trimestre et colligées prospectivement, parmi lesquelles il n'est pas rapporté de malformation majeure. Des cas de malformations (4 après exposition au moins au 1^{er} trimestre de grossesse et 3 pour lesquelles la période d'exposition n'est pas connue) ont été rapportés parmi les grossesses rapportées rétrospectivement. Parmi les grossesses exposées au vigabatrin en polythérapie, la co-administration d'antiépileptiques connus pour leur caractère malformatif dans la majorité des cas ne permet pas de conclure quant au rôle du vigabatrin dans la survenue des malformations.

Types de malformations : A ce jour, les malformations observées après exposition *in utero* au vigabatrin seul touchent différents organes, ne mettant pas en évidence de profil malformatif spécifique du vigabatrin. Néanmoins, le nombre très limité de cas rapportés ne permet pas de conclusion définitive.

2) Risque neuro-développemental

A ce jour, les données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* au vigabatrin seul sont quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

3) Risque anomalie du champ visuel

A ce jour, les données publiées sur le risque d'anomalie du champ visuel chez 6 enfants exposés *in utero* au vigabatrin rapportent des résultats limites aux tests ophtalmologiques sans diagnostic formel d'anomalie du champ visuel. De plus, le nombre très faible d'enfants examinés ne permet pas une évaluation correcte de ce risque potentiel. De surcroît, des cas de pharmacovigilance d'anomalie du champ visuel après exposition *in utero* ont été rapportés, mais l'absence de détails et d'analyse de ces cas ne permet pas de conclure à ce stade mais nécessite de demander au laboratoire une analyse précise de ceux-ci. Ce risque est à considérer dans le choix du traitement et les effets ophtalmologiques doivent être pris en compte pour le suivi de l'enfant en cas de poursuite du vigabatrin pendant la grossesse.

4) Conclusion

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques relatives à l'exposition au vigabatrin au cours de la grossesse sont très limitées, ne permettant donc pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte et devant inciter à la prudence. L'expérience clinique étant très limitée, et au vu des effets potentiels du vigabatrin sur le champ visuel, il apparaît nécessaire :

- que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;
- de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;
- de privilégier des substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus.
- de prendre en compte le risque d'atteinte du champ visuel du vigabatrin dans le choix du traitement antiépileptique, et dans le cas où le traitement devrait absolument être maintenu, d'en informer pleinement la patiente, d'utiliser la dose minimale efficace et de mettre en place un suivi de l'enfant en cas d'exposition au cours de la grossesse.

Avis du groupe de travail (GT)

Analyse des données disponibles : les membres du GT s'accordent sur l'intérêt d'obtenir une analyse approfondie des cas de pharmacovigilance d'anomalie du champ visuel après exposition *in utero* au vigabatrin rapportés au laboratoire.

Questions posées	<p>Le libellé actuel de la sous rubrique Grossesse de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de :</p> <ul style="list-style-type: none">- Données animales- Risque malformatif :<ul style="list-style-type: none">o Niveau de données disponibleso Niveau de risque globalo Types de malformations sur-représentées- Risque neuro-développemental- Relation dose-effet- Conduite à tenir
-------------------------	--

Avis relatif aux questions posées

Avis majoritaires	<p>Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 5) sur :</p> <ul style="list-style-type: none">- l'ajout / le remplacement du libellé « chapeau » sur le risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général, tel qu'adopté lors du GT du 24/03/2015.- s'agissant des données chez l'animal : la cohérence entre le libellé actuel de la rubrique 4.6 et celui de la rubrique 5.3.- la nécessité d'ajouter dans le RCP actuel le niveau de données disponibles sur l'utilisation du vigabatrin chez la femme enceinte « <i>Les données cliniques relatives à l'exposition du vigabatrin au cours de la grossesse sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte.</i> » et la suppression de la mention actuelle décrivant les cas de pharmacovigilance rapportés au laboratoire puisque l'analyse des cas de pharmacovigilance du laboratoire princeps faite dans le cadre de cette évaluation, met en exergue que i) les données sont des cas de pharmacovigilance recueillis rétrospectivement, ce qui ne permet pas ni d'estimer une fréquence et ni de conclure quant à un sur-risque ou non par rapport à la population générale ; ii) 87 % des cas de malformations observés sont survenus après exposition à une polythérapie antiépileptique, ce qui ne permet pas de conclure quant au rôle du vigabatrin dans la survenue des malformations. Ainsi, ces données n'apparaissent pas informatives pour le prescripteur.- l'introduction d'une mention concernant les données relatives aux troubles neuro-développementaux, de type « <i>A ce jour, il n'existe pas ou peu de données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition in utero au vigabatrin seul.</i> ».- la nécessité de renforcer / compléter la conduite à tenir actuelle, avec une mention du type : « <i>A ce jour, les données sont insuffisantes pour évaluer le risque d'anomalie du champ visuel après exposition in utero, mais il ne peut être exclu. Par conséquent, le vigabatrin ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace et chez la femme enceinte sauf en cas d'absolue nécessité. Ainsi :</i><ul style="list-style-type: none">• <i>la patiente doit être pleinement informée des risques et de la nécessité de planifier une grossesse ;</i>• <i>les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement ;</i>• <i>le traitement doit être réévalué lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;</i>• <i>les substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus doivent être privilégiées.</i><i>Si le traitement devait absolument être maintenu au cours de la grossesse :</i><ul style="list-style-type: none">• <i>utiliser la dose minimale efficace</i>• <i>en cas de traitement prolongé pendant la grossesse, tenir compte des effets ophtalmologiques potentiels lors du suivi de l'enfant</i> » <p>A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.</p> <p>Les membres du GT estiment également nécessaire de demander au(x) laboratoire(s) titulaire(s) de l'AMM de fournir une expertise précise et détaillée de chaque cas d'anomalie du champ visuel rapporté après exposition <i>in utero</i> au vigabatrin (seul ou en association) et fourni dans le cadre de cette évaluation, mais sans détail ni analyse approfondie.</p>
Avis minoritaires	

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.13 Zonisamide

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	EISAI, MYLAN

Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* au zonisamide est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

1) Risque malformatif

o Données animales

Le zonisamide est tératogène chez 3 espèces animales (souris, rat et chien) et embryolétal chez le singe après administration pendant la période d'organogenèse à des posologies et des concentrations plasmatiques maternelles similaires ou inférieures aux niveaux thérapeutiques chez l'homme.

o Données cliniques

Fréquence globale de malformation

Les données actuellement disponibles concernant l'exposition au zonisamide au cours de la grossesse sont limitées.

En faisant l'hypothèse que ne sont pas inclus dans les données de pharmacovigilance du laboratoire :

- les données issues des registres puisqu'il n'a pas été rapporté de malformations ;

- le cas de malformation identifié dans Terappel (puisque les cas de malformation enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance du laboratoire proviennent des USA, du Japon et d'Italie, mais pas de France).

Cumulativement, il serait rapporté 3 cas de malformation parmi les 137 grossesses exposées au zonisamide en monothérapie au moins au cours du 1^{er} trimestre et colligées prospectivement (2,2 %).

- Types de malformations : en compilant les données colligées prospectivement et rétrospectivement, et sans co-exposition à un antiépileptique connu pour être tératogène, 10 cas de malformations ont été rapportées, sans co-exposition à un antiépileptique connu pour être tératogène, les malformations rapportées. Celles-ci sont principalement des anomalies cardiaques, du système nerveux central et des membres. La proportion d'anomalie du système nerveux central apparaît élevée par rapport aux autres types de malformations. Néanmoins, au vu du très faible nombre de cas, de l'absence de détail sur les facteurs de risque autres que les co-expositions antiépileptiques (tels que les antécédents maternels, la consommation d'alcool, l'exposition à d'autres médicaments ou substances, etc.) et du caractère prospectif et rétrospectif des données, ces données doivent être considérées avec précaution et ne permettent pas de conclure quant au profil malformatif du zonisamide.

2) Risque neuro-développemental

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* au zonisamide seul sont quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

3) Paramètres anthropométriques

S'agissant des retards de croissance, l'étude s'intéressant aux paramètres anthropométriques des enfants exposés *in utero* au zonisamide en monothérapie (Hernandez-Diaz *et al.*, 2014) rapporte une diminution statistiquement significative de poids et de taille à la naissance ainsi qu'une augmentation statistiquement significative de risque de faibles poids pour l'âge gestationnel (SGA) par rapport aux enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (RRa = 2,0 (1,2 – 3,6) en restreignant l'analyse aux non-fumeurs) ou non exposés aux antiépileptiques (RRa = 2,2 (1,1 – 4,4)). De surcroît, une perte de poids ou l'absence de prise de poids a été observée chez les patients traités (adultes et population pédiatrique) dans les études cliniques avec le zonisamide, justifiant de surveiller attentivement le poids de la mère et de lui apporter des suppléments nutritionnels ou augmenter l'apport calorique, si nécessaire.

4) Conclusion

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques relatives à l'exposition au zonisamide au cours de la grossesse sont limitées, et ne permettent donc pas de conclure quant au risque malformatif et neuro-développemental. En outre, une étude montre que l'exposition *in utero* au zonisamide entraîne une moindre croissance du fœtus (taille et poids). Ainsi, au vu de l'expérience clinique limitée et de l'impact négatif sur la croissance du fœtus, il apparaît nécessaire :

- que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement et qu'elles soient informées de la nécessité de planifier une grossesse ;
- de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lors d'un désir de grossesse ;
- de privilégier des substances dont l'expérience clinique n'a pas permis d'identifier d'augmentation de risque pour le fœtus.
- de prendre en compte les effets sur la croissance fœtale du zonisamide dans le choix du traitement antiépileptique, et dans le cas où le traitement devrait absolument être maintenu, d'en informer pleinement la

patiente, d'utiliser la dose minimale efficace et de surveiller attentivement le poids de la mère (dès le début de la grossesse) et lui apporter des suppléments nutritionnels ou augmenter l'apport calorique, si nécessaire.

Avis du groupe de travail (GT)

Perte de poids : chez le patient traité, le traitement par zonisamide peut provoquer une perte de poids. Chez une femme enceinte, en cas de perte de poids ou d'insuffisance pondérale pendant le traitement, le placenta pourrait se développer insuffisamment. Ainsi, les membres du GT s'accordent sur la nécessité de préciser dans le RCP/Notice :

- que le zonisamide peut entraîner une diminution du poids et une augmentation de la survenue de retard de croissance intra-utérin chez les enfants exposés *in utero*.
- que le poids de la mère doit être surveillé attentivement et que des suppléments nutritionnels ou une augmentation de l'apport calorique lui sont recommandés, si nécessaire.

Prescriptions hors-AMM : des membres du GT font remonter une utilisation hors-AMM du zonisamide dans la migraine.

Questions posées	<p>Le libellé actuel de la sous rubrique Grossesse de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de :</p> <ul style="list-style-type: none">- Données animales- Risque malformatif :<ul style="list-style-type: none">o Niveau de données disponibleso Niveau de risque globalo Types de malformations sur-représentées- Risque neuro-développemental- Relation dose-effet- Conduite à tenir
-------------------------	--

Avis relatif aux questions posées

Avis majoritaires	<p>Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 5) sur :</p> <ul style="list-style-type: none">- la nécessité de rassembler les mentions relatives au risque lié aux médicaments antiépileptiques en général dans un libellé « chapeau » et de modifier les mentions conformément au libellé « chapeau » sur le risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général, tel qu'adopté lors du GT du 24/03/2015.- s'agissant des données chez l'animal : la cohérence entre le libellé actuel de la rubrique 4.6 et celui de la rubrique 5.3.- l'adéquation du RCP actuel en termes de niveau de données disponibles sur l'utilisation du zonisamide chez la femme enceinte, mais la possibilité d'une reformulation, du type « <i>Les données cliniques relatives à l'exposition du zonisamide au cours de la grossesse sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte.</i> » au lieu de « <i>Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Zonégren chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.</i> » (afin de rassembler les informations relatives aux données cliniques et de ne pas les séparer par les données animales) ;- l'ajout du « <i>risque de diminution du poids et une augmentation de la survenue de retard de croissance intra-utérin chez les enfants exposés in utero au zonisamide</i> » et la nécessité de surveiller attentivement le poids de la mère (dès le début de la grossesse) et de lui apporter des suppléments nutritionnels ou une augmentation de l'apport calorique, si nécessaire.- l'introduction d'une mention concernant les données relatives aux troubles neuro-développementaux, de type « <i>A ce jour, il n'existe pas ou peu de données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition in utero au zonisamide seul</i> ».- la nécessité de renforcer / compléter la conduite à tenir actuelle, avec une mention du type : « <i>De plus, en raison de son profil de risque particulier (diminution du poids corporel et survenue de retard de croissance intra-utérin), le zonisamide ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace et chez la femme enceinte, sauf en cas d'absolue nécessité. Ainsi :</i><ul style="list-style-type: none">• <i>la patiente doit être pleinement informée des risques et de la nécessité de planifier une grossesse ;</i>• <i>les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement ;</i>• <i>le traitement doit être réévalué lors d'un désir de grossesse (consultation pré-conceptionnelle) et en cas de grossesse ;</i>• <i>les substances dont l'expérience clinique est plus importante et ne met pas en évidence d'augmentation de risque pour le fœtus doivent être privilégiées.</i><p><i>Si le traitement devait absolument être maintenu au cours de la grossesse :</i></p><ul style="list-style-type: none">• <i>utiliser la dose minimale efficace</i>• <i>surveiller attentivement la croissance fœtale</i>• <i>surveiller attentivement le poids de la mère (dès le début de la grossesse) et lui apporter des suppléments nutritionnels ou augmenter l'apport calorique, si nécessaire</i>
Avis minoritaires	

BIBLIOGRAPHIE

- Briggs GG, Freeman RK. 2015. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation, 10th edition. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 1579 p.
- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. 2012. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*, 78(21):1692-1699.
- Hernández-Díaz S, Mittendorf R, Smith CR, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. 2014. Association between topiramate and zonisamide use during pregnancy and low birth weight. *Obstet Gynecol.*, 123(1):21-28.
- Källén B, Borg N, Reis M. 2013. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)*, 6(10):1221-1286.
- Kuhnz W, Koch S, Jakob S, Hartmann A, Helge H, Nau H. 1984. Ethosuximide in epileptic women during pregnancy and lactation period. Placental transfer, serum concentrations in nursed infants and clinical status. *Br J Clin Pharmacol.*, 18: 671-677.
- Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, *et al.* 1997. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia*, 38(9):981-990.
- Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Rousson V, Panchaud A, Rothuizen LE, *et al.*, 2016. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology*, 14;86(24):2251-2257.