

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Le topiramate appartient au groupe pharmacothérapeutique des antiépileptiques [code de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC): N03AX11]. Le topiramate est un antiépileptique qui bloque les canaux sodiques voltage-dépendants, réduit la dépolarisation membranaire à travers les sous-types des récepteurs du glutamate kainate/acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique (AMPA), augmente l'activité des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA)(A) et est un faible inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Le mécanisme d'action précis est inconnu.

Le topiramate a été approuvé pour la première fois en juillet 1995 au Royaume-Uni. Des médicaments contenant du topiramate en tant que composant unique sont actuellement autorisés dans tous les États membres de l'Union européenne (UE) et de l'Espace économique européen (EEE). Le topiramate en tant que composant unique est indiqué dans le traitement des crises d'épilepsie et pour la prophylaxie de la migraine. En juin 2021, une association médicamenteuse à dose fixe contenant du topiramate/de la phentermine a été autorisée via une procédure décentralisée (SE/H/1963/001-004/DC) au Danemark, en Finlande, en Islande, en Norvège, en Pologne et en Suède pour le traitement de l'obésité et de la surcharge pondérale sous certaines conditions.

Il est établi que le topiramate est tératogène chez la souris, le rat, le lapin et l'homme. Chez l'homme, le topiramate traverse le placenta et des concentrations similaires ont été observées dans le cordon ombilical et le sang maternel. Il est également connu que les données cliniques issues des registres de grossesses indiquent que les nourrissons exposés à une monothérapie par topiramate présentent un risque trois fois plus élevé de malformations congénitales, notamment de fentes labiales et palatines, d'hypospadias et de microcéphalie, ce qui était déjà mentionné dans les informations sur le produit. Les informations sur le produit relatives aux médicaments contenant du topiramate en tant que composant unique comportaient déjà des informations sur ces risques et un certain nombre de mesures visant à réduire l'exposition des femmes enceintes sont décrites. En ce qui concerne l'association topiramate/phentermine, outre les informations sur le produit, il existe des supports pédagogiques destinés aux professionnels de santé ainsi qu'aux patientes, qui incluent le risque d'issues indésirables de grossesse graves après exposition in utero au topiramate et les mesures de minimisation des risques. En outre, une étude d'utilisation du médicament est en place en vue d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques visant à éviter l'utilisation pendant la grossesse.

En 2022, une étude pharmaco-épidémiologique de Bjørk et al., 2022<sup>1</sup> a été publiée dans la littérature sur les troubles du développement neurologique associés à une exposition in utero à plusieurs antiépileptiques sur la base de données provenant de registres de pays nordiques recueillies entre 1996 et 2017. L'étude incluait 4,5 millions de paires mère-enfant, dont près de 25 000 enfants exposés in utero à un antiépileptique au moins, suivis jusqu'à leur huitième année de vie en moyenne. Les résultats de l'étude suggéraient un risque accru de troubles du spectre autistique et de handicap intellectuel chez les enfants dont la mère prenait du topiramate pendant la grossesse.

Sur la base des résultats de l'étude de Bjørk et al., 2022, la France (ANSM) a lancé en juin 2022 une procédure de signal au niveau européen pour évaluer le risque de troubles du développement neurologique dus à l'exposition in utero au topiramate. À la suite de l'évaluation initiale effectuée par le PRAC, une évaluation approfondie du risque potentiel de troubles du développement neurologique a été jugée justifiée. Le 22 août 2022, la France (ANSM) a lancé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données de pharmacovigilance et a demandé au

---

<sup>1</sup> Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, et al., «Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability», JAMA Neurol. 2022, 79(7):672-681. Publié en ligne le 31 mai 2022, doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269

PRAC d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées en tenant compte du risque connu de malformations congénitales majeures sur le rapport bénéfice/risque des produits contenant du topiramate chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer dans toutes les indications thérapeutiques et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché de ces produits.

Le PRAC a adopté une recommandation le 31 août 2023, que le CMDh a ensuite examinée conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE.

### **Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC**

Le PRAC a considéré que les données examinées dans le cadre de cette procédure de saisine ne remettent pas en cause l'efficacité des produits contenant du topiramate, étant donné qu'aucune nouvelle donnée n'a été mise à disposition pour modifier le bénéfice déjà établi des médicaments dans les indications approuvées concernées.

En ce qui concerne les risques, le PRAC a examiné la totalité des données soumises au cours de cet examen en rapport avec les troubles du développement neurologique et il a également examiné de nouvelles données pertinentes sur le risque connu de malformations congénitales majeures. Ces données comprenaient les réponses présentées par écrit par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM), la littérature supplémentaire disponible et les résultats de la consultation du groupe consultatif scientifique sur la neurologie (SAG-N).

En ce qui concerne les troubles du développement neurologique, le comité a examiné trois études pharmaco-épidémiologiques revêtant une importance majeure pour l'évaluation de ce risque potentiel, étant donné que ces études avaient été réalisées dans des sources de données utiles, que leur conception était pertinente et qu'elles avaient été bien menées.

L'étude de Bjørk et al., 2022 a été menée dans des registres nationaux établis de soins de santé basés sur la population des cinq pays nordiques, qui présentent des contextes de soins de santé et des structures de données de santé similaires. En ce qui concerne le topiramate, une prévalence plus élevée des conclusions de troubles du développement neurologique a été observée chez les enfants de mères épileptiques qui avaient été exposées au topiramate au cours de la grossesse, par rapport aux enfants de mères épileptiques non exposées. Un nouvel examen des données disponibles a suggéré qu'une part importante de cette incidence accrue de conclusions de troubles du développement neurologique était liée à d'importants mécanismes de sélection à l'origine de la faible proportion d'expositions au topiramate pendant la grossesse, bien qu'un rôle de cause à effet du topiramate dans le développement de troubles du développement neurologique ait été considéré comme possible après une exposition prénatale. Cependant, il n'a pas été possible de déterminer la part du risque relatif estimé qui est effectivement due au topiramate ou aux caractéristiques sous-jacentes du patient et/ou de la maladie, de sorte que les preuves restent globalement faibles.

L'étude de Dreier et al., 2023 a été réalisée essentiellement dans le même ensemble de données que l'étude de Bjørk et al., 2022, mais elle était uniquement axée sur les mères épileptiques. Dans cette étude, une augmentation de la survenue d'une hyperactivité avec déficit de l'attention a été observée chez les enfants exposés in utero au topiramate par rapport aux mères/enfants non exposés à un antiépileptique. En outre, des estimations ponctuelles plus élevées concernant des troubles du spectre autistique et un handicap intellectuel ont également été observées dans cette étude, même si elles n'étaient pas significatives sur le plan statistique. Considérées ensemble, les études de Bjørk et al., 2022 et Dreier et al., 2023 suggèrent une prévalence de deux à trois fois supérieure de troubles du

---

<sup>2</sup> Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al., «Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders», JAMA Neurol. Publié en ligne le 17 avril 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. En ligne avant l'impression. PMID: 37067807

spectre autistique, de handicap intellectuel ou d'hyperactivité avec déficit de l'attention chez près de 300 enfants de mères épileptiques qui avaient été exposés au topiramate in utero, par rapport aux enfants de mères épileptiques non exposés à un antiépileptique. À l'instar de Bjørk et al., 2022, cette étude ne permet pas non plus de déterminer dans quelle mesure ce risque plus élevé de troubles du développement neurologique est dû à l'exposition au topiramate ou à d'autres facteurs de risque plus prévalents chez les mères exposées au topiramate. Néanmoins, le PRAC a estimé que ces données étaient suffisamment solides pour être reflétées dans les informations sur le produit.

L'étude de Hernandez-Diaz et al., 2022<sup>3</sup> était une étude de cohorte menée chez des femmes enceintes et leurs enfants dans des bases de données américaines relatives à l'utilisation des soins de santé. Globalement, 2 469 grossesses exposées au topiramate ont été identifiées, et parmi celles-ci, 1 030 grossesses ont été détectées chez des mères épileptiques. Des données relatives à la lamotrigine et au valproate ont également été analysées dans cette étude. Les expositions à la lamotrigine sont particulièrement pertinentes pour traiter le risque de confusion par indication, étant donné que cette substance est largement considérée comme sûre pour le fœtus en développement. Ces analyses portaient sur 7 130 grossesses exposées à la lamotrigine, dont 3 134 chez des mères épileptiques. Le risque accru de troubles du développement neurologique observé chez les enfants de mères exposées au valproate pendant la grossesse peut étayer les analyses de la sensibilité d'un essai avec son risque accru établi de troubles du développement neurologique. En ce qui concerne le valproate, des augmentations escomptées des ratios de risques ont été observées pour les conclusions de troubles du développement neurologique. Toutefois, cette étude n'a pas montré d'augmentation des ratios de risques pour les problèmes de développement neurologique chez les enfants de femmes épileptiques qui avaient été exposés au topiramate ou à la lamotrigine in utero. Cela confirme que des facteurs autres que l'exposition au topiramate expliquent, du moins partiellement, l'augmentation de la fréquence des problèmes de développement neurologique lorsqu'on compare des enfants exposés in utero au topiramate et des enfants non exposés issus de la population générale. Le PRAC a considéré que cette étude revêtait une importance particulière dans le cadre de cet examen compte tenu du grand nombre de grossesses exposées au topiramate, de sa conception appropriée, de la durée pertinente du suivi des enfants sur plus de huit ans, d'une proportion notable d'événements pertinents et d'une attention appropriée accordée au contrôle des biais.

Dans l'ensemble, bien qu'aucune conclusion ferme n'ait pu être tirée sur le risque de troubles du développement neurologique compte tenu des résultats incohérents des données actuellement disponibles, le PRAC a conclu que les troubles du développement neurologique devaient être considérés comme un risque potentiel important concernant l'utilisation du topiramate pendant la grossesse et que les données de ces trois études d'observation devaient être reflétées dans les informations sur le produit de tous les produits contenant du topiramate.

En ce qui concerne les malformations congénitales et les restrictions de croissance fœtales, il s'agit de risques identifiés établis après exposition in utero au topiramate, qui sont déjà reflétés dans les informations sur le produit de tous les produits contenant du topiramate. Des éléments de preuve supplémentaires issus des études de Cohen et al., 2023<sup>4</sup> et Hernandez-Diaz, 2017<sup>5</sup> confirment également les risques d'issues indésirables graves de la grossesse avec le topiramate et apportent davantage de clarté sur l'ampleur de ces risques. Les données disponibles montrent que chez les

---

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

<sup>4</sup> Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al., «Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations», *Ann Neurol*, 2023, 93:551-562

<sup>5</sup> Hernandez-Diaz S, McElrath TF, Pennell PB et al., «Fetal growth and premature delivery in pregnant women on anti-epileptic drugs», *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*, *Ann Neurol*, 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMI:28856694

femmes qui avaient pris du topiramate pendant la grossesse, 4 à 9 enfants sur 100 présentaient des anomalies congénitales, contre 1 à 3 enfants sur 100 nés de femmes qui n'avaient pas pris un tel traitement. En outre, environ 18 enfants sur 100 étaient plus petits et pesaient moins que prévu à la naissance lorsque les mères avaient pris du topiramate pendant la grossesse, contre 5 enfants sur 100 nés de mères non épileptiques et ne prenant pas de médicament antiépileptique. Le PRAC a estimé que ces résultats devaient être reflétés dans les informations sur le produit de tous les produits contenant du topiramate.

En ce qui concerne les mesures de minimisation des risques connexes, le PRAC a confirmé les mesures déjà en place et a recommandé de renforcer davantage les contre-indications. Le comité est également convenu de la mise en œuvre d'autres mesures et instruments de minimisation des risques sous la forme d'un programme de prévention des grossesses. Un certain nombre de modifications ont également été apportées au libellé exact de ces mesures dans les informations sur le produit afin d'assurer davantage de clarté.

Ainsi, le PRAC a confirmé les contre-indications pendant la grossesse lorsque le topiramate est utilisé pour la prophylaxie de la migraine ou pour le traitement de l'obésité ou du surpoids. En outre, il y a déjà, pour toutes les indications, des conseils relatifs aux tests de grossesse à réaliser avant d'entamer un traitement chez des femmes en âge de procréer et à la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive hautement efficace. Des déclarations sur la nécessité pour les femmes d'être pleinement informées des risques liés à l'utilisation du topiramate pendant la grossesse sont également disponibles.

En outre, le comité a recommandé d'établir des contre-indications pour l'indication relative à l'épilepsie. Bien que le SAG-N n'ait pas estimé qu'il existait suffisamment de preuves disponibles pour étayer une contre-indication relative à l'utilisation du topiramate pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer pour le traitement de l'épilepsie, le PRAC a jugé qu'une contre-indication pendant la grossesse était justifiée, à moins qu'il n'existe pas de traitement de substitution approprié, ainsi que chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace. Pour ce dernier groupe, le PRAC a convenu d'introduire une exception pour les femmes pour lesquelles il n'existe pas de traitement de substitution approprié mais qui planifient une grossesse et sont pleinement informées des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse. Cette exception est conforme à la position du SAG-N.

Dans l'indication relative à l'épilepsie, le PRAC a également confirmé les conseils actuels d'envisager des options thérapeutiques de substitution chez les femmes en âge de procréer, ainsi que les informations sur les risques d'épilepsie non contrôlée pendant la grossesse. Le PRAC a confirmé les conseils actuels, à savoir la nécessité d'une visite préconceptionnelle pour les femmes planifiant une grossesse afin de réévaluer le traitement par topiramate et d'envisager d'autres options thérapeutiques, ainsi que la nécessité pour les patientes d'informer immédiatement leur médecin en cas de grossesse. Il a également confirmé que les patientes devraient décider conjointement avec leur médecin si le traitement par topiramate devait être maintenu pendant la grossesse.

En outre, le PRAC a convenu que le traitement par topiramate chez les enfants de sexe féminin et chez les femmes en âge de procréer devait être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de l'épilepsie ou de la migraine. Comme l'a souligné le SAG-N, le topiramate n'est ni le médicament de première intention pour le traitement des troubles épileptiques, ni la seule option pour traiter un syndrome particulier. Par conséquent, des options thérapeutiques de substitution doivent être envisagées chez les enfants de sexe féminin et chez les femmes en âge de procréer. Pour l'association médicamenteuse à dose fixe contenant du topiramate/de la phentermine, le PRAC a confirmé la recommandation actuelle selon laquelle le traitement doit être instauré et supervisé par un clinicien expérimenté dans le traitement de l'obésité. Dans toutes les indications, la nécessité d'un

traitement par topiramate doit être réévaluée au moins une fois par an afin de confirmer que le programme de prévention des grossesses est respecté.

Sur la base de l'examen d'une interaction potentiellement pertinente sur le plan clinique entre le topiramate et les contraceptifs hormonaux systémiques, le PRAC a recommandé, à titre de mesure de précaution, que les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux systémiques utilisent également une méthode barrière pour garantir une contraception hautement efficace. Compte tenu de la nécessité de couvrir au moins un cycle menstruel et de s'assurer que le topiramate a été correctement éliminé du corps, le comité a également recommandé de mettre à jour les informations sur le produit de tous les produits contenant du topiramate afin de refléter la nécessité de poursuivre la contraception pendant au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement.

Dans les indications couvrant l'utilisation du topiramate chez les enfants épileptiques de sexe féminin ou pour la prophylaxie de la migraine, il est en outre souligné que les prescripteurs doivent s'assurer que le(s) parent(s)/soignant(s) des enfants de sexe féminin comprend/comprennent la nécessité de contacter un spécialiste dès que la fille a ses premières règles. À ce moment-là, la patiente et le(s) parent(s)/soignant(s) doivent recevoir des informations complètes sur les risques dus à l'exposition au topiramate in utero et sur la nécessité d'utiliser une contraception hautement efficace dès que cela sera pertinent.

En outre, le comité a jugé nécessaire de mettre en œuvre d'autres mesures et instruments de minimisation des risques, tels que des supports pédagogiques destinés aux professionnels de la santé sous la forme d'un guide à leur intention, comprenant un formulaire de sensibilisation aux risques à compléter avec le patient, et à l'intention des patients sous la forme d'un guide du patient. Ces mesures sont mises en place pour sensibiliser davantage les professionnels de santé et les patients aux risques d'effets indésirables après une exposition in utero au topiramate, et pour mettre en évidence les mesures du programme de prévention des grossesses visant à réduire au minimum l'exposition à un traitement par des produits contenant du topiramate au cours de la grossesse.

Le comité a également recommandé qu'une carte patient soit placée à l'intérieur de l'emballage extérieur ou apposée sur l'une de ses faces, et qu'un avertissement soit apposé sur l'emballage extérieur afin d'avertir les femmes en âge de procréer des risques que comporte une grossesse concomitamment à l'utilisation de topiramate. Le PRAC a noté que l'utilisation d'un pictogramme avait été examinée par le SAG-N mais que cette éventuelle mesure n'avait fait l'objet d'aucun consensus. Le PRAC a considéré que les symboles visuels pouvaient être interprétés différemment d'un État membre à l'autre. Le PRAC a également noté que, dans le cadre de leurs compétences, les autorités nationales compétentes pouvaient décider d'utiliser un pictogramme au niveau national, le cas échéant. Il a également fait observer que les autorités nationales compétentes pouvaient, le cas échéant, décider d'utiliser, au niveau national, des mises en garde contenues dans les informations sur le produit.

Enfin, le comité a considéré qu'il convenait d'exiger des TAMM de produits contenant du topiramate en tant que composant unique qu'ils mettent en œuvre des activités de pharmacovigilance supplémentaires sous la forme d'une étude d'utilisation du médicament afin d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques en place, en mettant particulièrement l'accent sur la prévention des grossesses et sur la caractérisation plus approfondie des schémas de prescription du topiramate dans les populations cibles pour la prévention des grossesses. En outre, les TAMM de produits contenant du topiramate en tant que composant unique doivent réaliser des enquêtes auprès des professionnels de santé et des patientes afin d'évaluer leurs connaissances et leur comportement, le cas échéant, en ce qui concerne les risques liés à l'utilisation du topiramate pendant la grossesse et les mesures mises en œuvre pour prévenir les grossesses, ainsi que la réception/l'utilisation des supports pédagogiques dans le cadre du programme de prévention des grossesses. Les protocoles de l'étude

d'utilisation du médicament et des enquêtes doivent être soumis au PRAC conformément à l'article 107 *quindecies*, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, dans les délais convenus.

Une communication directe avec les professionnels de santé a également été convenue, ainsi qu'un plan de communication, afin d'informer les professionnels de santé concernés des nouvelles recommandations et des mesures de minimisation des risques approuvées, comme décrit ci-dessus.

Compte tenu des éléments qui précèdent, le comité a estimé que le rapport bénéfice/risque des produits contenant du topiramate reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit, des conditions convenues pour les autorisations de mise sur le marché, le cas échéant, et d'autres mesures de minimisation des risques.

### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a pris en considération la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données de pharmacovigilance sur les produits contenant du topiramate.
- Le PRAC a examiné la totalité des données produites au cours de cet examen en ce qui concerne le risque de troubles du développement neurologique et a en outre examiné de nouvelles données pertinentes sur le risque connu de malformations congénitales majeures. Ces données comprenaient les réponses fournies par écrit par les TMM, des publications supplémentaires disponibles et les résultats de la consultation avec le SAG-N.
- Le PRAC a confirmé les connaissances actuelles selon lesquelles les malformations congénitales majeures et les restrictions de croissance fœtale constituent des risques identifiés.
- Le PRAC a considéré qu'un risque accru de troubles du développement neurologique incluant les troubles du spectre autistique, le handicap intellectuel ou l'hyperactivité avec déficit de l'attention chez les enfants de mères épileptiques exposés au topiramate in utero était possible, par rapport aux enfants de mères épileptiques qui n'avaient pas été exposés à un antiépileptique. Cependant, aucune conclusion définitive n'a pu être tirée à ce stade, les données disponibles issues d'études épidémiologiques sur cette question affichant des résultats incohérents. Par conséquent, les troubles du développement neurologique doivent être considérés comme un risque potentiel important relatif à l'utilisation du topiramate pendant la grossesse.
- Compte tenu du nouveau risque potentiel de troubles du développement neurologique, associé aux risques connus de malformations congénitales graves et de restrictions de croissance fœtale, le PRAC a conclu qu'il est nécessaire de mettre en œuvre d'autres mesures de minimisation des risques sous la forme d'un programme de prévention des grossesses afin de réduire l'exposition in utero au topiramate.

Bien que le PRAC ait confirmé les contre-indications pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace pour les indications de migraine et de traitement du surpoids, il a également recommandé la mise en œuvre de contre-indications dans l'indication relative à l'épilepsie. Dans le cas de l'épilepsie, le PRAC a également convenu que la contre-indication pendant la grossesse était applicable, sauf s'il n'existe pas de traitement de substitution approprié, ainsi que chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace. Cependant, pour ce dernier groupe, une exception est incluse pour les femmes pour lesquelles il n'existe pas de traitement de substitution approprié, mais qui planifient une grossesse et qui sont pleinement informées des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse.

- Le PRAC a également recommandé d'autres mesures de minimisation des risques comprenant une carte patient et des supports pédagogiques destinés aux professionnels de santé, y compris un formulaire de sensibilisation aux risques, et aux patients. Une mise en garde a également été ajoutée sur l'emballage extérieur.
- Le PRAC a demandé aux TAMM des produits contenant du topiramate en tant que composant unique de mener des études post-autorisation afin d'évaluer l'efficacité des mesures mises en œuvre, et d'évaluer le niveau de connaissances des professionnels de santé et des patients sur les risques et les mesures de minimisation mises en place à la suite de cet examen.

Compte tenu des éléments qui précèdent, le comité a estimé que le rapport bénéfice/risque des produits contenant du topiramate reste favorable, sous réserve des conditions convenues pour les autorisations de mise sur le marché, des modifications convenues des informations sur le produit et des autres mesures de minimisation des risques décrites ci-dessus.

Par conséquent, le comité a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des produits contenant du topiramate.

Le PRAC a également approuvé le contenu d'une communication directe aux professionnels de santé (DHPC) ainsi qu'un plan de communication pour sa diffusion.

#### **Position du CMDh**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Par souci de clarté, les mesures supplémentaires de minimisation des risques ont été énumérées individuellement dans la condition relative à l'exigence de plan de gestion des risques.

#### **Conclusion générale**

Par conséquent, le CMDh considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du topiramate reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit et des conditions décrites ci-dessus.

Le CMDh recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du topiramate.