



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2022

Médicaments contenant du topiramate (EPITOMAX® et génériques) : modification des conditions de prescription et de délivrance.

Information destinée aux spécialistes en neurologie, pédiatrie, psychiatrie, médecins généralistes, gynécologues, gynécologues obstétriciens, sages-femmes, centres de traitement et de prise en charge de la douleur, centres de Protection Maternelle et Infantile (PMI), pharmaciens hospitaliers et officinaux.

Madame, Monsieur, Chères Consœurs, Chers Confrères,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et afin de limiter les risques liés à l'exposition au topiramate pendant la grossesse, **les conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments sont modifiées pour les enfants et adolescents de sexe féminin, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes**, comme suit :

- **prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou pédiatrie**
- **renouvellement possible par tout médecin dans l'intervalle**
- **signature par la patiente d'un accord de soins lors de la prescription initiale, puis tous les ans**
- **délivrance conditionnée à la présentation de l'accord de soins co-signé par la patiente et le neurologue/ou le pédiatre.**

Ces modifications entrent en vigueur **à compter du 2 novembre 2022 pour les initiations de traitement et du 2 mai 2023 pour les traitements en cours.**

Il est important d'inviter dès à présent les patientes concernées à prendre rendez-vous chez un spécialiste en neurologie ou en pédiatrie.

Contexte

Les résultats d'une étude épidémiologique menée chez les enfants exposés aux antiépileptiques *in utero* dans la population scandinave, publiés le 31 mai 2022 dans la revue JAMA Neurol^[1], mettent en évidence un risque de survenue de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont la mère atteinte d'épilepsie a été exposée au topiramate en monothérapie durant sa grossesse, par rapport à ceux dont la mère atteinte d'épilepsie n'a pas été exposée à un traitement antiépileptique durant sa grossesse.

L'extrapolation des résultats de cette étude à la population française permet d'estimer :

- **Un risque de survenue de troubles du spectre autistique** qui se situe entre 2 et 6%*
- **Un risque de survenue d'une déficience intellectuelle** qui se situe entre 1 et 8%*.

De plus, le topiramate est un **médicament tératogène** exposant, en cas de grossesse, à un **risque élevé de malformations majeures multiplié par 3**, dont des fentes labiales et palatines, des hypospadias et des microcéphalies. Selon les dernières études, le risque observé de malformations majeures s'élève jusqu'à 8,2%^[2].

Pour rappel, le traitement par topiramate pendant la grossesse ainsi que chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive hautement efficace :

- est contre-indiqué dans la prophylaxie de la migraine,
- est contre-indiqué dans l'épilepsie sauf en cas de nécessité absolue,
- est contre-indiqué dans toute autre situation hors de l'autorisation de mise sur le marché.

En conséquence de cette modification :

- les laboratoires titulaires et exploitants de spécialités à base de topiramate mettent à disposition des prescripteurs des formulaires d'accord de soins ;
- les neurologues ou pédiatres prescripteurs doivent signer ce formulaire d'accord de soins et le faire signer par leurs patientes (ou leurs représentants légaux**) annuellement :
 - o à compter du 2 novembre 2022 pour toute initiation de traitement par topiramate ;

- à compter du 2 mai 2023 pour les traitements en cours ;
- les prescripteurs doivent informer leurs patientes et s'assurer qu'elles ont compris les risques de malformations et le potentiel risque de troubles neurodéveloppementaux avec les médicaments à base de topiramate ;
- à compter du 2 novembre 2022 pour les initiations de traitement et du 2 mai 2023 pour les traitements en cours, les pharmaciens doivent vérifier que la prescription initiale annuelle a été effectuée par un pédiatre ou un neurologue et que l'accord de soins a été recueilli avant de dispenser le traitement ;
- **tous les médecins doivent informer systématiquement et à intervalle régulier les patientes traitées par topiramate (ou leurs représentants légaux**), quels que soient leur âge et l'indication concernée, et s'assurer de leur bonne compréhension quant aux risques malformatifs et au risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux pour leur futur enfant en cas de grossesse.**

Formulaire annuel d'accord de soins et fiche d'aide à la dispensation :

Les documents suivants seront mis à disposition des professionnels de santé (ils seront prochainement adressés aux professionnels de santé concernés et ils seront également téléchargeables sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>) et de la base de données publique des médicaments (<base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ainsi que sur les sites des laboratoires commercialisant des médicaments à base de topiramate :

- Pour les prescripteurs : formulaire annuel d'accord de soins.
- Pour les pharmaciens : fiche d'aide à la dispensation.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>. Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou <base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.



Information médicale

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

Dénomination	Titulaire / Exploitant
EPITOMAX® 15 mg, gélule EPITOMAX® 25 mg, gélule EPITOMAX® 50 mg, gélule EPITOMAX® 50 mg, comprimé pelliculé EPITOMAX® 100 mg, comprimé pelliculé EPITOMAX® 200 mg, comprimé pelliculé	JANSSEN-CILAG Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 25 50 75 DROM-COM Tél : 01 55 00 40 03 Email : medisource@its.inj.com
TOPIRAMATE ACCORD 25 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ACCORD 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ACCORD 100 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ACCORD 200 mg, comprimé pelliculé	ACCORD HEALTHCARE Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 03 20 40 17 70 (touche 2)
TOPIRAMATE ARROW LAB 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ARROW LAB 100 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ARROW LAB 200 mg, comprimé pelliculé	ARROW GENERIQUE Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 04 72 71 63 97
TOPIRAMATE BGR 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE BGR 100 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE BGR 200 mg, comprimé pelliculé	BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 970 109
TOPIRAMATE SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE SANDOZ 100 mg, comprimé pelliculé	SANDOZ Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 455 799 Email : infomed.france@sandoz.com
TOPIRAMATE VIATRIS 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE VIATRIS 100 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE VIATRIS 200 mg, comprimé pelliculé	VIATRIS SANTE Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 12 35 50

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

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère, l'expression de notre considération distinguée.

[1] Bjørk M.-H. et al., 2022. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability, *JAMA Neurol.* 2022;79(7):672-681.

[2] ANSM – Rapport – Anti-épileptiques au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neurodéveloppementaux – Avril 2019 / <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/29/20201029-rapport-antiepileptiques-grossesse-avril-2019-synthese-v2-pdf-2019-07-04.pdf>

* Ces valeurs doivent être considérées avec prudence compte-tenu des limites de l'extrapolation de ces résultats scandinaves aux données françaises.

** Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal