

## **Annexe I**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC pour le rapport final de la PASS non interventionnelle pour le ou les médicament(s) contenant la substance active valproate et concerné par le rapport final de la PASS, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Ayant pris en compte les résultats du rapport final de l'étude de sécurité post-autorisation (PASS) imposée aux titulaires d'AMM dans l'Union européenne (UE) du/des médicament(s) contenant du valproate, dans le cadre de la saisine de l'article 31 achevée en 2018, ainsi que les données non cliniques et les données de la littérature disponibles à ce jour, la contribution des parties prenantes externes (y compris des représentants de patients et des organisations de professionnels de santé) et des experts cliniques qui ont participé au groupe consultatif scientifique (SAG) en neurologie, tel que convenu lors de la réunion plénière qui s'est tenue du 8 au 11 janvier 2024, le PRAC a convenu que :

Les résultats d'une étude de cohorte rétrospective utilisant les bases de données du Danemark (DK), de la Suède (SE) et de la Norvège (NO), menée pour évaluer l'exposition paternelle au valproate et le risque de troubles neuro-développementaux (TND), incluant les troubles du spectre autistique (TSA) ainsi que des malformations congénitales (MC) de la descendance, ont suggéré un risque augmenté de TND, y compris les TSA. Cependant, aucune différence n'a été rapportée en ce qui concerne le risque de MC dans la descendance de pères exposés au valproate par rapport à la descendance de pères exposés à la lamotrigine ou au lévétiracétam. Une tendance à un risque augmenté de TND (y compris les TSA), bien que non significatif dans chacun des trois pays pris séparément, a été mise en évidence dans les données combinées de NO, SE et DK, montrant un risque augmenté à la limite du statistiquement significatif. Cependant, en prenant en compte les limites de l'étude, notamment un facteur potentiel de confusion dû à l'indication, des différences de durée de suivi entre les groupes d'exposition, les informations (limitées) provenant d'autres sources et la contribution des parties prenantes externes et des experts cliniques, le PRAC a considéré ce risque comme potentiel (c'est-à-dire que le lien de causalité n'a pas été établi).

Compte tenu de la gravité des TND (y compris les TSA) et de leur impact à vie pour les enfants et leurs familles, le PRAC a également conclu que les résultats de l'étude, y compris leurs incertitudes, doivent être communiqués aux patients et aux professionnels de santé (PdS). Le PRAC a également confirmé que les données actuellement disponibles étaient suffisantes pour justifier l'application de mesures de précaution, proportionnelles au risque, à la lumière du risque confirmé et augmenté pour les enfants exposés *in utero* au valproate. Les contributions des experts cliniques et des parties prenantes soutenaient la conclusion du PRAC demandant aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché de lever l'incertitude de ce risque potentiel, via de (nouvelles) analyses complémentaires (incluant des analyses de sous-groupes et leur graduation), dans le cadre d'une nouvelle étude PASS de catégorie 1 avec les étapes appropriées.

Au vu de l'ensemble des informations ci-dessus concernant les patients de sexe masculin, le PRAC a recommandé de **mettre à jour l'information produit** des médicaments contenant du valproate afin d'y inclure les éléments suivants:

Il est recommandé d'instaurer et de surveiller le traitement par valproate par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie <ou> du trouble bipolaire <ou de la migraine>. Les spécialistes sont généralement mieux informés des conditions de prescription et sont mieux placés pour (ré-) évaluer la nécessité d'instaurer, de poursuivre le traitement par le valproate ou d'envisager une alternative thérapeutique si le patient envisage de concevoir un enfant.

- La nécessité d'un examen régulier par un spécialiste, pour évaluer si le valproate est (toujours) le traitement le plus approprié et pour rappeler au patient de sexe masculin le risque potentiel

de survenue de TND (y compris les TSA) avec le valproate lorsqu'il est utilisé lors de la conception et de discuter avec le patient s'il souhaite concevoir un enfant. La nécessité et la fréquence de cette consultation peuvent être déterminés par le patient et le professionnel de santé, en tenant compte des besoins du patient et de sa situation individuelle.

- L'information sur le risque potentiel de TND pour les enfants dont les pères sont traités par valproate pendant la période de conception ainsi qu'une recommandation pour les prescripteurs d'informer les patients du risque potentiel, de discuter la nécessité d'envisager une contraception efficace chez les patients de sexe masculin utilisant du valproate (et leur partenaire féminine), de conseiller aux patients de sexe masculin de consulter leur spécialiste lorsqu'ils envisagent de concevoir un enfant et avant d'interrompre la contraception, et d'envisager la possibilité d'alternatives thérapeutiques pour le cas où les patients de sexe masculin utilisant du valproate envisagent de concevoir un enfant. Il est également conseillé aux hommes de ne pas faire de don de sperme pendant le traitement par valproate et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.
- Les documents éducationnels sont mis à la disposition des professionnels de santé (PdS) et des patients. Un guide patient doit être fourni aux patients de sexe masculin utilisant du valproate.

Le PRAC a également recommandé les **mesures additionnelles de réduction du risque (MARR)** suivantes :

- Mise à jour du guide existant destiné aux professionnels de santé avec une rubrique dédiée aux patients de sexe masculin, informant les professionnels de santé du risque potentiel de survenue de TND (y compris les TSA) suite à une exposition paternelle au valproate. Ce guide liste les conseils à donner aux patients de sexe masculin et à leurs partenaires de sexe féminin. Une version actualisée en anglais du « guide du professionnel de santé » avec une rubrique dédiée à l'utilisation du valproate chez les patients de sexe masculin est approuvée par le comité, pour compléter la version actuelle, axée sur le programme de prévention de la grossesse pour les filles et les femmes en âge de procréer.
- Mise à jour de la carte déjà existante pour les patientes avec l'ajout des informations sur le risque potentiel de TND après exposition paternelle au valproate. Cette carte, jointe à l'emballage extérieur de valproate, assure la diffusion des informations à tous les patients lors de chaque délivrance de valproate. De plus, elle permet aux pharmaciens de rappeler aux patients les risques associés au valproate sans avoir besoin de distribuer eux-mêmes les documents éducationnels.
- Un nouveau guide destiné aux patients de sexe masculin pour informer et faciliter la discussion sur les risques. Étant donné que seules des informations limitées peuvent être incluses sur la carte patient existante, Le PRAC a considéré qu'il était essentiel que les patients soient bien informés sur le risque potentiel pour leur descendance lorsque le valproate est utilisé au moment de la conception et qu'ils soient conseillés sur la manière de réduire ce risque. Le guide patient doit expliquer les données disponibles, les incertitudes sur le risque et les risques liés à l'utilisation du valproate chez les patients de sexe masculin. Comme les messages clés traités dans ce guide destiné aux patients de sexe masculin sont différents des messages clés traités dans le document destiné aux femmes, le PRAC a estimé qu'un guide distinct était nécessaire.

Le PRAC a recommandé l'envoi d'une **DHPC** pour informer les professionnels de santé du risque potentiel de troubles neuro-développementaux en cas de prise de valproate au moment de la conception chez les patients de sexe masculin, de la nécessité d'informer les patients actuellement

traités par valproate et d'envisager une réévaluation du traitement chez ces patients de sexe masculin, des recommandations du PRAC et des mises à jour de l'information produit.

Tous les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent soumettre une mise à jour du PGR dans les 3 mois suivant la finalisation de la procédure EMEA-H-N-PSR-J-0043 afin d'informer que l'étude PASS sur l'exposition paternelle est terminée, que les résultats de cette étude et toutes les MARR existantes et supplémentaires approuvées par le PRAC dans la procédure actuelle sont disponibles en conséquence. Une nouvelle étude PASS de catégorie 1, comme recommandé ci-dessus, doit également être introduite dans le document.

**Autres actions pour les titulaires d'autorisation de mise sur le marché :**

- Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché sont fortement encouragés à publier les résultats de cette étude PASS dans une revue scientifique : le partage des résultats de l'étude serait utile et pertinent pour les recherches futures.
- En ce qui concerne les analyses complémentaires demandées, un protocole d'étude devra être fourni pour examen et approbation par le PRAC dans les 6 mois suivant la finalisation de la procédure actuelle. Les analyses complémentaires doivent être réalisées dans le cadre d'une nouvelle étude PASS de catégorie 1, en répondant aux questions listées dans le Rapport d'évaluation du PRAC.

**Autres actions pour les autorités nationales compétentes (ANC) :**

Pour améliorer la sensibilisation en pratique clinique, l'ANC peut envisager des outils supplémentaires (y compris dans des revues pertinentes) et des initiatives adaptées au niveau national pour favoriser la diffusion de l'information sur le risque potentiel de survenue de TND chez les enfants nés de pères traités par valproate et pour le conseil aux professionnels de santé et aux patients.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

**Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques des résultats de l'étude pour le(s) médicament(s) contenant le principe actif valproate et concernés par le rapport final de l'étude PASS, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) mentionné(s) ci-dessus est inchangé, sous réserve des modifications proposées détaillées ci-dessus.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle la ou les autorisation(s) de mise sur le marché des produits concernés par ce rapport final PASS doivent être modifiées.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

## **Modifications à inclure dans les rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit** (nouveau texte **souligné et en gras**, texte supprimé ~~barré~~)

Les modifications suivantes apportées à l'information produit des médicaments contenant le principe actif valproate sont recommandées dans les rubriques 4.2, 4.4 et 4.6 du RCP, et dans les rubriques 2 et 3 de la notice (nouveau texte **souligné et en gras**, texte supprimé ~~barré~~) :

### **Résumé des Caractéristiques du Produit**

[...]

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

##### Posologie

[...]

##### Enfants et femmes en âge de procréer

<Nom de marque> doit être initié et surveillé par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie <ou> du trouble bipolaire <ou de la migraine>. Le valproate ne doit pas être utilisé chez les filles et femmes en âge de procréer, sauf si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés.

Le valproate doit être prescrit et distribué conformément au programme de prévention de la grossesse du valproate (rubriques 4.3 et 4.4).

Le bénéfice et le risque doivent être soigneusement reconsidérés lors d'examen réguliers du traitement.

Le valproate doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace, si possible avec les formes à libération prolongée. La dose journalière doit être répartie en deux prises minimum (voir rubrique 4.6).

##### **Hommes**

**Il est recommandé que le traitement par <Nom de marque> soit initié et surveillé par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie <ou> du trouble bipolaire <ou la migraine> (voir rubriques 4.4 et 4.6).**

##### Patients atteints d'insuffisance rénale

[...]

##### Mode d'emploi

[...]

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Programme de prévention de la grossesse**

Le valproate a un potentiel tératogène élevé et les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque élevé de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux (voir rubrique 4.6).

<Nom de marque> est contre-indiqué dans les cas suivants :

##### Traitement de l'épilepsie

- Pendant la grossesse, sauf en l'absence de traitement alternatif approprié (voir rubriques 4.3 et 4.6).
- Chez les femmes en âge de procréer, à moins que les conditions du programme de prévention de la grossesse ne soient remplies (voir rubriques 4.3 et 4.6).

##### Traitement du trouble bipolaire <et prophylaxie des crises de migraine >

- Pendant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.6).
- Chez les femmes en âge de procréer, à moins que les conditions du programme de prévention de la grossesse ne soient remplies (voir rubriques 4.3 et 4.6).

### Conditions du programme de prévention de la grossesse :

Le prescripteur doit s'assurer que :

- les situations individuelles sont évaluées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement, afin de discuter des options thérapeutiques et de s'assurer qu'elle a compris les risques et les mesures nécessaires pour réduire ces risques ;
- le risque de survenue de grossesse est évalué chez toutes les patientes de sexe féminin ;
- la patiente a bien compris et pris conscience des risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés *in utero* au valproate ;
- la patiente comprend la nécessité d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement et pendant le traitement, si nécessaire ;
- la patiente a été conseillée en matière de contraception et peut se conformer à la nécessité d'utiliser une contraception efficace (pour plus de détails, voir la sous-rubrique « Contraception » de cet encadré), sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate ;
- la patiente comprend la nécessité qu'un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie, ou du trouble bipolaire <ou de la migraine> réévalue régulièrement (au moins chaque année) le traitement ;
- la patiente comprend la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse afin d'en discuter en temps voulu et de recourir à des options thérapeutiques alternatives avant la conception, et ceci avant d'arrêter la contraception ;
- la patiente comprend la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse ;
- la patiente a reçu la brochure d'information patiente ;
- la patiente a reconnu avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation du valproate (formulaire annuel d'accord de soins).

Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

### Enfants de sexe féminin

- Les prescripteurs doivent s'assurer que les parents/soignants des enfants de sexe féminin comprennent la nécessité de contacter le médecin spécialiste aussitôt que les premières règles surviennent chez l'enfant de sexe féminin qui utilise du valproate.
- Le prescripteur doit s'assurer que les parents/soignants des enfants de sexe féminin ayant leurs premières règles, reçoivent une information complète sur les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques, pour les enfants exposés au valproate *in utero*.
- Chez les patientes chez lesquelles les premières règles sont apparues, le médecin spécialiste prescripteur doit réévaluer annuellement la nécessité du traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Si le valproate est le seul traitement approprié, la nécessité d'utiliser une contraception efficace et toutes les autres conditions du programme de prévention de la grossesse doivent être discutées. Tous les efforts doivent être faits par le médecin spécialiste pour passer à un traitement alternatif chez les enfants de sexe féminin, et cela avant la puberté ou l'âge adulte.

### Test de grossesse

Une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement par valproate. Le traitement par valproate ne doit pas être instauré chez les femmes en âge de procréer sans l'obtention d'un test de grossesse négatif (test de grossesse plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL), confirmé par un professionnel de santé, afin d'éliminer toute possibilité d'utilisation involontaire du produit pendant la grossesse. Ce test de grossesse doit être répété à intervalles réguliers pendant le traitement.

### Contraception

Les femmes en âge de procréer qui reçoivent du valproate doivent utiliser une contraception efficace, sans interruption et pendant toute la durée du traitement par valproate. Ces patientes doivent recevoir une information complète sur la prévention de la grossesse, ainsi que des conseils en matière de contraception si elles n'utilisent pas de contraception efficace. Au moins une méthode de contraception efficace (de préférence une méthode dont l'efficacité ne dépend pas de

l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière, doivent être utilisées.

Lors du choix de la méthode de contraception, les situations individuelles doivent être examinées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement et son observance des mesures choisies. L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en cas d'aménorrhée.

#### Médicaments contenant des œstrogènes

Une utilisation concomitante avec des médicaments contenant des œstrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes, peut potentiellement entraîner une diminution de l'efficacité du valproate (voir rubrique 4.5). Les médecins prescripteurs doivent surveiller la réponse clinique (contrôle de l'épilepsie ou de l'humeur) à l'initiation ou à l'arrêt des médicaments contenant des œstrogènes.

A l'inverse, le valproate ne réduit pas l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

#### Evaluation annuelle du traitement par un médecin spécialiste

Le médecin spécialiste doit réévaluer, au moins chaque année, le traitement par valproate afin de vérifier s'il constitue toujours le traitement le plus approprié pour la patiente. Le médecin spécialiste doit discuter du formulaire annuel d'accord de soins au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque évaluation annuelle et doit s'assurer que la patiente a compris son contenu.

#### Planification de grossesse

Chez les femmes envisageant une grossesse, un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Tous les efforts doivent être faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et cela, avant que la contraception ne soit arrêtée (voir rubrique 4.6). Si un changement de traitement est impossible, la patiente devra recevoir des conseils supplémentaires au regard des risques que le valproate présente pour l'enfant à naître, afin de l'aider à prendre une décision éclairée concernant son projet familial.

Pour l'indication trouble bipolaire <et> <migraine> si une femme envisage une grossesse, un médecin spécialisé dans la prise en charge du trouble bipolaire <et> <migraine> doit être consulté et le traitement par valproate doit être arrêté et si nécessaire remplacé par un autre traitement avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

#### En cas de grossesse

En cas de grossesse chez une femme utilisant du valproate, celle-ci doit être immédiatement orientée vers un spécialiste afin de réévaluer le traitement par valproate et d'envisager des options alternatives. Les patientes dont la grossesse a été exposée au valproate ainsi que leurs partenaires doivent être orientés vers un médecin spécialisé ou expérimenté en <tératologie> {à adapter en fonction du système de santé} pour recevoir une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée (voir rubrique 4.6).

#### Le pharmacien doit s'assurer que

- la carte patiente est donnée lors de chaque dispensation de valproate et que les patientes comprennent son contenu ;
- les patientes sont informées de ne pas arrêter d'elles-mêmes le traitement par valproate et de contacter immédiatement un médecin spécialiste si elles envisagent ou suspectent une grossesse.

#### Documents éducationnels

Afin d'aider les professionnels de santé et les patientes à éviter l'exposition au valproate pendant la grossesse, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché leur fournit des documents éducationnels pour renforcer les mises en garde et fournit des conseils concernant l'utilisation du valproate chez les femmes en âge de procréer ainsi que des détails sur le programme de prévention de la grossesse. Une carte patiente et une brochure d'information patiente doivent être fournies à toutes les patientes qui utilisent du valproate.

Un formulaire annuel d'accord de soins doit être utilisé au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque réévaluation annuelle du traitement par valproate par le médecin spécialiste.

### **Utilisation chez les patients de sexe masculin**

**Une étude observationnelle rétrospective suggère une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les 3 mois précédant la conception comparativement à ceux dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam (voir rubrique 4.6).**

**Par mesure de précaution, les prescripteurs doivent informer les patients de sexe masculin de ce risque potentiel (voir rubrique 4.6) et discuter** de la nécessité de mettre en place une contraception efficace, y compris pour leur partenaire de sexe féminin, pendant le traitement par valproate et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

**Le traitement par valproate chez les patients de sexe masculin doit être régulièrement réévalué par le prescripteur afin de déterminer si valproate reste le traitement le plus approprié pour le patient. Pour les patients de sexe masculin prévoyant de concevoir un enfant, des alternatives thérapeutiques appropriées doivent être envisagées et discutées avec les patients. Les situations individuelles doivent être évaluées dans chaque cas. Il est recommandé de demander conseil à un médecin spécialisé dans la prise en charge <de l'épilepsie> <du trouble bipolaire> <ou> <de la migraine> le cas échéant.**

**Des documents éducationnels sont disponibles pour les professionnels de santé et les patients de sexe masculin. Un guide patient doit être fourni aux patients de sexe masculin utilisant du valproate.**

[...]

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse et femmes en âge de procréer**

[...]

#### **Tératogénicité et effets sur le développement suite à une exposition *in utero***

*Risque lié à l'exposition au valproate pendant la grossesse*

**Chez les femmes,** le valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, incluant d'autres antiépileptiques, est fréquemment associé à des issues de grossesse anormales. Les données disponibles montrent un risque accru de malformations congénitales majeures et de troubles neurodéveloppementaux à la fois en monothérapie et en polythérapie par rapport à la population non exposée au valproate.

Il a été démontré que le valproate traverse la barrière placentaire chez les espèces animales et chez l'Homme (voir rubrique 5.2).

Chez l'animal : des effets tératogènes ont été démontrés chez les souris, les rats et les lapins (voir rubrique 5.3).

#### **Malformations congénitales suite à une exposition *in utero***

[...]

#### **Affections neurodéveloppementales suite à une exposition *in utero***

[...]

#### **Si une femme envisage une grossesse**

[...]

Femmes enceintes

[...]

Risque chez le nouveau-né

[...]

**Hommes et risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les 3 mois précédant la conception**

**Une étude observationnelle rétrospective conduite dans 3 pays nordiques suggère une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants (de 0 à 11 ans) nés de père traité par valproate en monothérapie dans les 3 mois précédant la conception, comparativement à ceux dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie, avec un Hazard Ratio (HR) ajusté de 1,50 (IC à 95 % : 1,09-2,07). Le risque cumulé ajusté de TND était compris entre 4,0 % et 5,6 % dans le groupe valproate contre 2,3 % à 3,2 % dans le groupe composite lamotrigine/ lévétiracétam. Le nombre de patients inclus dans l'étude n'était pas suffisant pour étudier les associations avec des sous-types spécifiques de TND. Les limites de l'étude incluaient un facteur potentiel de confusion lié à l'indication et des différences dans la durée de suivi des groupes d'exposition. La durée moyenne de suivi des enfants du groupe valproate était comprise entre 5,0 et 9,2 ans contre 4,8 et 6,6 ans pour les enfants du groupe lamotrigine/ lévétiracétam. Il existe donc un risque augmenté de TND chez les enfants nés de père traité par valproate dans les 3 mois précédant la conception, cependant le lien de causalité avec valproate n'est pas confirmé. De plus, l'étude n'a pas évalué le risque de TND chez les enfants nés d'hommes ayant arrêté valproate plus de 3 mois avant la conception (c'est-à-dire permettant une nouvelle spermatogenèse sans exposition au valproate).**

**Par mesure de précaution, le prescripteur doit informer les patients de sexe masculin de ce risque potentiel et discuter de la nécessité d'envisager une contraception efficace, y compris pour leur partenaire de sexe féminin, pendant le traitement par valproate et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement par valproate et au moins 3 mois après l'arrêt du valproate.**

**Le traitement par valproate chez les patients de sexe masculin doit être régulièrement réévalué par le prescripteur afin de déterminer si valproate reste le traitement le plus approprié pour le patient. Pour les patients de sexe masculin prévoyant de concevoir un enfant, des alternatives thérapeutiques appropriées doivent être envisagées et discutées avec les patients. Les situations individuelles doivent être évaluées dans chaque cas. Il est recommandé de demander conseil à un médecin spécialisé dans la prise en charge <de l'épilepsie> <du trouble bipolaire> <ou> <de la migraine> si nécessaire.**

Allaitement

[...]

Fertilité

[...]

Notice

[...]

**2. Quelles sont les informations à connaître avant de <prendre> <utiliser> X**

[...]

**Grossesse, allaitement et fertilité**

**Conseils importants à l'attention des femmes**

Trouble bipolaire <et> <migraine>

- En cas de trouble bipolaire <et> <de migraine>, vous ne devez pas utiliser <Nom de marque> si vous êtes enceinte.

Pour le trouble bipolaire <et>< la migraine>, si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre <Nom de marque>, sauf si vous utilisez une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de marque>. N'arrêtez pas de prendre <Nom de marque> ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires.

### Épilepsie

- En cas d'épilepsie, vous ne devez pas utiliser <Nom de marque> si vous êtes enceinte, à moins qu'aucun autre traitement ne fonctionne.
- Pour l'épilepsie, si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre <Nom de marque> pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de marque>, sauf si vous utilisez une méthode de contraception efficace. N'arrêtez pas de prendre <Nom de marque> ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires.

### Risques liés à la prise de valproate pendant la grossesse (quel que soit le type de maladie pour lequel le valproate est utilisé)

- Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous prévoyez d'avoir un enfant ou si vous êtes enceinte.
- Le valproate expose à un risque s'il est pris pendant la grossesse. Plus la dose est élevée, plus les risques sont importants, toutefois toutes les doses exposent à un risque, y compris lorsque le valproate est utilisé en association avec d'autres médicaments pour traiter l'épilepsie.
- Il peut provoquer de graves malformations congénitales et peut nuire au développement physique et mental de l'enfant pendant sa croissance.
- Les malformations congénitales les plus fréquemment rapportées incluent le *spina bifida* (lorsque les os de la colonne vertébrale ne sont pas correctement développés), les malformations faciales et crâniennes, les malformations du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux, les malformations des membres et les multiples malformations associées touchant plusieurs organes et parties du corps. Les malformations congénitales peuvent entraîner des handicaps qui peuvent être sévères.
- Des problèmes auditifs ou une surdité ont été rapportés chez des enfants exposés au valproate pendant la grossesse
- Des malformations oculaires ont été rapportées chez des enfants exposés au valproate pendant la grossesse en association avec d'autres malformations congénitales. Ces malformations oculaires peuvent affecter la capacité visuelle.
- Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, vous avez un risque plus élevé que les autres femmes d'avoir un enfant atteint de malformations nécessitant un traitement médical. Le valproate étant utilisé depuis de nombreuses années, il est avéré que chez les femmes traitées par le valproate, environ 11 bébés sur 100 présentent des malformations congénitales, ceci en comparaison à 2-3 bébés sur 100 nés de femmes qui ne sont pas épileptiques.
- On estime que jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse présentent des problèmes de développement dans leur petite enfance. Les enfants concernés marchent et/ou parlent plus tardivement, et/ou ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et/ou ont des difficultés de langage et/ou de mémoire.
- Les troubles du spectre autistique sont plus souvent diagnostiqués chez les enfants exposés au valproate pendant la grossesse et il existe des preuves que les enfants exposés au valproate pendant la grossesse présentent un risque accru de développer un trouble de déficit de l'attention hyperactivité (TDAH).
- Avant de vous prescrire ce médicament, votre médecin devra vous avoir expliqué les risques possibles pour votre bébé en cas de grossesse pendant la prise de valproate. Si vous envisagez une grossesse par la suite, vous ne devez pas arrêter de prendre votre médicament ou votre méthode de contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin.
- Certaines pilules contraceptives (pilules contenant des œstrogènes) peuvent abaisser les taux de valproate dans votre sang. Assurez-vous de discuter avec votre médecin de la méthode de contraception la plus appropriée pour vous.
- Si vous êtes un parent ou soignant d'une enfant de sexe féminin traitée par valproate, vous devez contacter le médecin spécialiste dès que votre enfant a ses premières règles.
- Si vous essayez d'avoir un enfant, interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique pourrait diminuer le risque général de *spina bifida* et de fausse couche précoce possible

au cours de toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations liées à l'utilisation de valproate.

**Veillez choisir et lire les situations qui vous concernent parmi les situations décrites ci-dessous :**

- **JE COMMENCE UN TRAITEMENT PAR <NOM DE MARQUE>**
- **JE PRENDS <NOM DE MARQUE> ET JE NE PRÉVOIS PAS D'AVOIR UN ENFANT**
- **JE PRENDS <NOM DE MARQUE> ET JE PRÉVOIS D'AVOIR UN ENFANT**
- **JE SUIS ENCEINTE ET JE PRENDS <NOM DE MARQUE>**

**JE COMMENCE UN TRAITEMENT PAR <NOM DE MARQUE>**

S'il s'agit de votre première prescription de <Nom de marque>, votre médecin devra vous expliquer les risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse. Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de marque>. Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à votre médecin ou à un centre de planning familial.

**Messages clés :**

- Avant de débiter le traitement par <Nom de marque>, la possibilité d'une grossesse doit être écartée au moyen d'un test de grossesse confirmé par votre médecin.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de marque>.
- Vous devez discuter des méthodes de contraception appropriées avec votre médecin. Votre médecin vous donnera des informations sur la prévention d'une grossesse et pourra vous orienter vers un spécialiste qui vous donnera des conseils en matière de contraception.
- Vous devez consulter régulièrement (au moins une fois par an) un médecin spécialisé dans la prise en charge du trouble bipolaire ou de l'épilepsie <ou> <de la migraine>. Lors de cette consultation, votre médecin s'assurera que vous êtes bien informée et que vous avez compris tous les risques et conseils liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Si vous souhaitez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

**JE PRENDS <NOM DE MARQUE> ET JE NE PRÉVOIS PAS D'AVOIR UN ENFANT**

Si vous poursuivez le traitement par <Nom de marque> mais que vous ne prévoyez pas d'avoir un enfant, assurez-vous d'utiliser une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de marque>. Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à votre médecin ou à un centre de planning familial.

**Messages clés :**

- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de marque>.
- Vous devez discuter de la contraception avec votre médecin. Votre médecin vous donnera des informations sur la prévention d'une grossesse et pourra vous orienter vers un spécialiste qui vous donnera des conseils en matière de contraception.
- Vous devez consulter régulièrement (au moins une fois par an) un médecin spécialisé dans la prise en charge du trouble bipolaire ou de l'épilepsie <ou> <de la migraine>. Lors de cette consultation, votre médecin s'assurera que vous êtes bien informée et que vous avez compris tous les risques et conseils liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Si vous souhaitez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

**JE PRENDS <NOM DE MARQUE> ET JE PRÉVOIS D'AVOIR UN ENFANT**

Si vous prévoyez d'avoir un enfant, prenez d'abord rendez-vous avec votre médecin.

N'arrêtez pas de prendre <Nom de marque> ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires.

Les bébés nés de mères traitées par valproate présentent un risque grave de malformations et de troubles du développement qui peuvent se révéler lourdement handicapants. Votre médecin vous orientera vers un médecin spécialisé dans la prise en charge du trouble bipolaire <de la migraine> ou de l'épilepsie, afin que les alternatives thérapeutiques soient évaluées rapidement. Votre spécialiste pourra mettre en place différentes mesures pour que votre grossesse se déroule au mieux et que les risques pour vous et l'enfant à naître soient réduits autant que possible.

Votre spécialiste pourra décider de modifier la dose de <Nom de marque>, vous prescrire un autre médicament ou arrêter le traitement par <Nom de marque> longtemps avant que vous ne deveniez enceinte, afin de s'assurer que votre maladie est stable.

Si vous envisagez une grossesse, interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique pourrait diminuer le risque général de *spina bifida* et de fausse couche précoce possible au cours de toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations liées à l'utilisation de valproate.

**Messages clés :**

- N'arrêtez pas de prendre <Nom de marque> sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.
- N'arrêtez pas d'utiliser vos méthodes de contraception avant d'en avoir discuté avec votre médecin et convenu ensemble d'un traitement, ceci afin de s'assurer que votre maladie est sous contrôle et que les risques pour votre bébé sont réduits.
- Prenez d'abord rendez-vous avec votre médecin. Lors de cette consultation, votre médecin s'assurera que vous êtes bien informée et que vous avez compris tous les risques et conseils liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Votre médecin devra tout essayer pour vous prescrire un autre médicament ou arrêter le traitement par <Nom de marque> longtemps avant que vous ne deveniez enceinte.
- Prenez rendez-vous en urgence avec votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez l'être.

**JE SUIS ENCEINTE ET JE PRENDS <NOM DE MARQUE>**

N'arrêtez pas de prendre <Nom de marque> sans que votre médecin ne vous l'ait demandé ; cela pourrait aggraver votre maladie. Prenez rendez-vous en urgence avec votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez l'être. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires.

Les bébés nés de mères traitées par valproate présentent un risque grave de malformations et de troubles du développement qui peuvent se révéler lourdement handicapants.

Votre médecin pourra vous orienter vers un médecin spécialisé dans la prise en charge du trouble bipolaire ou de l'épilepsie, afin de pouvoir évaluer les alternatives thérapeutiques.

Dans des situations exceptionnelles, si <Nom de marque> est l'unique traitement disponible pendant une grossesse, vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre maladie et la surveillance du développement de l'enfant à naître. Vous et votre partenaire pouvez recevoir de l'aide et des conseils concernant une grossesse sous valproate.

Interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique pourrait diminuer le risque général de *spina bifida* et de fausse couche précoce possible au cours de toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations liées à l'utilisation de valproate.

**Messages clés :**

- Prenez rendez-vous en urgence avec votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez l'être.
- N'arrêtez pas de prendre <Nom de marque> sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.
- Assurez-vous d'être orientée vers un médecin spécialisé dans le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire <ou > <de la migraine> afin d'évaluer la nécessité d'alternatives thérapeutiques.
- Vous devez recevoir des informations complètes sur les risques liés à la prise de <Nom de marque> pendant la grossesse, notamment les risques de malformations (malformations congénitales) et les troubles du développement physique et mental chez l'enfant.
- Assurez-vous d'être orientée vers un médecin spécialisé en surveillance prénatale afin de détecter d'éventuels cas de malformations.

[La phrase ci-dessous doit être adaptée en fonction des exigences nationales]

Assurez-vous d'avoir lu le carnet à l'attention du patient remis par votre médecin. Votre médecin discutera avec vous du formulaire annuel de reconnaissance des risques et vous demandera de le signer et de le conserver. Votre pharmacien vous remettra par ailleurs une carte patient qui vous rappelle les risques liés à la prise de valproate pendant la grossesse.

<Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou prévoyez une grossesse, demandez conseil à votre <médecin> <ou> <pharmacien> avant de prendre ce médicament.>

## **Informations importantes à l'attention des patients de sexe masculin**

### **Risques potentiels liés à la prise de valproate dans les 3 mois précédant la conception d'un enfant**

**Une étude suggère un risque potentiel de troubles du développement moteur et mental (problèmes de développement dans la petite enfance) chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les 3 mois précédant la conception. Dans cette étude, environ 5 enfants sur 100 nés de pères traités par valproate ont présenté de tels troubles, comparativement à environ 3 enfants sur 100 nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam (autres médicaments pouvant être utilisés pour traiter votre maladie). Le risque n'est pas connu pour les enfants nés de pères ayant arrêté le traitement par valproate plus de 3 mois avant la conception (temps nécessaire pour former de nouveaux spermatozoïdes) ou depuis plus longtemps. L'étude présente des limites, il n'est donc pas certain que le risque augmenté de troubles du développement moteur et mental suggéré par cette étude soit causé par valproate. Le nombre de patients inclus dans l'étude n'était pas suffisant pour déterminer les types particuliers de troubles du développement moteur et mental que les enfants sont susceptibles de développer.**

**Par mesure de précaution, votre médecin discutera avec vous :**

- **Le risque potentiel chez les enfants nés de pères traités par valproate**
- **La nécessité d'envisager une contraception efficace pour vous et votre partenaire féminine pendant le traitement et pendant les 3 mois après l'arrêt du valproate.**
- **La nécessité de consulter votre médecin lorsque vous prévoyez de concevoir un enfant et avant d'arrêter la contraception.**
- **La possibilité d'envisager d'autres traitements plus appropriés pouvant être utilisés pour traiter votre maladie, en fonction de votre situation individuelle.**

**Vous ne devez pas faire de don de sperme pendant le traitement par valproate et au moins 3 mois après l'arrêt du valproate.**

**Si vous envisagez d'avoir un enfant, parlez-en à votre médecin.**

**Si votre partenaire débute une grossesse alors que vous preniez du valproate dans les 3 mois précédant la conception et si vous avez des questions, contactez votre médecin. N'arrêtez pas votre traitement sans en parler à votre médecin. L'arrêt de votre traitement vous expose à la réapparition de vos symptômes.**

**Vous devez consulter régulièrement votre médecin. Pendant cette consultation, votre médecin discutera avec vous des précautions associées à l'utilisation du valproate et de la possibilité d'autres traitements pouvant être utilisés pour traiter votre maladie, selon votre situation individuelle.**

**Assurez-vous de lire le guide patient qui vous sera remis par votre médecin. Une carte patient vous sera également remise par votre pharmacien pour vous rappeler les risques potentiels du valproate.**

### **3. Comment prendre <nom de marque>**

[...]

#### **Filles et femmes en âge de procréer**

Le traitement <Nom de marque> doit être instauré et surveillé par un médecin spécialisé dans le traitement <de l'épilepsie> <ou> <du trouble bipolaire> <ou> <de la migraine>.

#### **Patients de sexe masculin**

**Il est recommandé que le traitement par <Nom de marque> soit initié et surveillé par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie <ou> du trouble bipolaire <ou> la migraine> - voir rubrique 2 Informations importantes à l'attention des patients de sexe masculin.**

**Annexe III**  
**Conditions de l'autorisation de mise sur le marché**

**Conditions d'autorisation de mise sur le marché du/des médicament(s) contenant du valproate et ses dérivés**

Le(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) doivent remplir les conditions suivantes dans les délais impartis :

<p>Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché de médicaments contenant des substances apparentées au valproate doivent conduire une nouvelle étude non interventionnelle de sécurité post-autorisation afin de fournir les résultats des analyses complémentaires requises dans le cadre de l'évaluation des résultats de l'étude EUPAS34201, afin d'étudier plus en détail l'association entre l'exposition paternelle au valproate et le risque d'anomalies congénitales et de troubles neurodéveloppementaux (y compris l'autisme) dans la descendance.</p> <p>Protocole à soumettre au PRAC conformément à l'article 107n (1) de la directive 2001/83/CE :</p> <p>Le rapport final de l'étude devra être soumis au PRAC :</p>	<p>Dans les <b>6 mois</b> suivant la décision du CMDh / de la Commission.</p> <p>Dans <b>l'année</b> suivant l'approbation du protocole de l'étude.</p>
<p>Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché de médicaments contenant des substances apparentées au valproate doivent développer et soumettre des documents éducationnels conformément aux éléments de base convenus. Ces documents doivent permettre d'informer les prescripteurs et de comprendre le risque potentiel associé à l'exposition paternelle au valproate.</p> <p>Ceux-ci doivent être soumis aux autorités nationales compétentes :</p>	<p>Dans les <b>3 mois</b> suivant la décision du CMDh / de la Commission.</p>
<p>Tous les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent mettre à jour leur PGR et le soumettre aux autorités nationales compétentes concernées par le biais d'une procédure appropriée.</p> <p>Le PGR doit refléter :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le risque important potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate avant la conception</li> <li>- La finalisation de la PASS catégorie 1 sur l'exposition paternelle</li> <li>- La nouvelle étude de catégorie 1 visant à étudier plus en détail le lien entre l'exposition paternelle au valproate et le risque d'anomalies congénitales et de troubles neurodéveloppementaux (y compris l'autisme) chez la descendance.</li> <li>- Les mesures additionnelles de réduction du risque liées à l'utilisation du valproate chez les patients de sexe masculin :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Guide pour les patients de sexe masculin</li> <li>○ Version actualisée du guide pour les professionnels de santé</li> <li>○ Version actualisée de la carte patient</li> </ul> </li> </ul>	<p>Dans les <b>3 mois</b> suivant la décision du CMDh / de la Commission.</p>

## **Annexe IV**

### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

## Calendrier de mise en œuvre de l'avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh en janvier 2024
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	11 mars 2024
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	09 mai 2024