

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le 8 mars 2017, la France a lancé une procédure en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au PRAC d'évaluer l'incidence des préoccupations concernant l'efficacité des mesures de minimisation des risques sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des substances apparentées au valproate, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des/de l'autorisation(s) de mise sur le marché des produits concernée(s).

Le PRAC a adopté une recommandation le 8 février 2018, qui a ensuite été prise en considération par le CMD(h), conformément à l'article 107 duodecies de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Au cours des consultations que le PRAC a menées dans cette procédure, de nouveaux sujets de préoccupation sont apparus, outre l'effet néfaste, bien connu et documenté, sur le fœtus lors d'une exposition *in utero*. L'incidence éventuelle d'une utilisation paternelle du valproate, l'effet potentiel sur la descendance de troisième génération et les effets potentiels sur les mitochondries (toxicité mitochondriale) ont été discutés.

En ce qui concerne l'exposition via le fluide séminal, une estimation de l'aire sous la courbe (ASC) du valproate a été effectuée chez une femme à la suite d'une exposition vaginale au valproate via le fluide séminal d'un homme traité par le valproate. Il en est résulté une valeur plus de 25 000 fois inférieure à l'ASC observée chez une femme traitée oralement par une dose équivalente (dose orale unique de 500 mg). Il est possible de conclure qu'il est extrêmement improbable que le valproate, s'il est utilisé par un patient de sexe masculin, puisse provoquer des effets indésirables sur l'embryon ou le fœtus par cette voie d'administration. Le PRAC a demandé la réalisation d'une étude rétrospective observationnelle pour caractériser davantage ce risque théorique.

Les modifications génétiques se répartissent en deux catégories : les mutations génétiques et les aberrations chromosomiques. Il semble théoriquement possible que des mutations génétiques présentes dans les spermatozoïdes soient transmises à la descendance. Les tests de dépistage de mutations génétiques se sont toutefois avérés négatifs. De ce fait, ce type de transmission n'est pas susceptible d'avoir lieu pour le valproate. Le PRAC recommande par conséquent que d'autres tests soient effectués (par exemple le test *in vitro* du lymphome de souris) afin d'examiner plus en détail cette hypothèse. Plusieurs tests destinés à déceler les lésions chromosomiques se sont avérés positifs. De graves lésions chromosomiques devraient conduire à une mortalité des spermatozoïdes/une fertilité réduite et non à une transmission des mutations à la descendance. On ne sait pas si de légères lésions chromosomiques peuvent être transmises à la descendance. Une évaluation plus précise est recommandée par le PRAC.

Le mécanisme épigénétique fait référence à la possibilité que des modifications de l'expression génique dans les gamètes soient transmises à l'expression génique dans l'embryon (par exemple par des modifications de la méthylation de l'ADN). Cette transmission est théoriquement possible par des modifications de l'expression génique dans les spermatozoïdes des adultes de sexe masculin ou par des modifications du développement des cellules germinales embryonnaires. Une expérience a montré qu'une modification de l'expression génique (un gène) chez une souris mâle après exposition à un inhibiteur (autre que le valproate) de l'histone désacétylase (HDAC) a également été observée chez la descendance de cette souris (Jia et al, 2015)¹. La transmission est

¹ Jia H, Morris CD, Williams RM, Loring JF, Thomas EA. HDAC inhibition imparts beneficial transgenerational effects in Huntington's disease mice via altered DNA and histone methylation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jan 6; 112(1):E56-64.

donc possible, en principe. Une expérience transgénérationnelle menée chez des souris a montré qu'une administration de valproate pendant la grossesse (10^{ème} jour) a produit des symptômes analogues à l'autisme et une expression accrue de plusieurs protéines cérébrales jusqu'à la troisième génération des descendants. Mais cela n'a pas été démontré pour les effets tératogènes car des malformations chez les descendants de première génération n'ont pas été observées chez les descendants de deuxième et de troisième génération (Choi et al, 2016)². Bien que plusieurs limitations soient à noter, l'étude suggère l'existence d'un effet transgénérationnel. Le PRAC convient que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer si le valproate peut effectivement induire des altérations transgénérationnelles de l'expression génique chez la descendance mais aussi les types d'effets que cela implique.

En outre, un aperçu des effets sur les mitochondries publiés dans la littérature indique des effets indésirables connus tels qu'une toxicité hépatique, une pathologie ressemblant à un syndrome de Reye, une pancréatite et une déficience immunitaire (leucopénie). Il n'est pas clairement prouvé que le dysfonctionnement mitochondrial causé par le valproate soit associé au développement de l'autisme. Le PRAC est d'avis que les données actuellement disponibles ne justifient pas que des études supplémentaires soient menées sur l'association potentielle entre le dysfonctionnement mitochondrial et l'autisme.

Dans la précédente révision européenne (2014)³, plusieurs mesures éducatives à l'encontre des patients et des professionnels de santé ont été recommandées. Néanmoins, comme le montrent les données examinées dans cette procédure, les mesures éducatives n'ont pas atteint le public visé à un niveau satisfaisant afin d'avoir un impact significatif sur les prescriptions.

Les données d'utilisation issues de l'étude commune d'utilisation du médicament (EUM) en cours ainsi que d'autres données (enquêtes, enquêtes nationales, observations anecdotiques, etc.) qui ont été évaluées dans la présente procédure de saisine indiquent que le valproate est toujours utilisé par une proportion considérable des femmes en âge de procréer (FAP), dans différents États membres dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires.

Une vaste consultation a été lancée à la demande du PRAC pour recueillir les dernières informations en termes de connaissances scientifiques et cliniques avec la consultation de deux groupes scientifiques (neurologie et psychiatrie), et pour collecter des renseignements auprès des professionnels de santé, des patientes elles-mêmes ainsi que de leur famille, des organisations de patients (audience publique, réunion des parties prenantes) qui militent pour mieux caractériser et renforcer la sensibilisation au risque d'effet néfaste sur le fœtus lors de l'utilisation du valproate pendant la grossesse. Il est clairement ressorti de ces consultations que les spécialistes sont conscients des risques évoqués, mais les informations n'atteignent pas les patients en temps utile et de façon efficace.

Outre des mesures de sensibilisation aux risques du valproate, les différentes consultations d'experts ont apporté des recommandations claires pour restreindre l'utilisation du valproate. Elles ont également permis d'acquérir de l'expérience à partir des pratiques cliniques en ce qui concerne la prise en charge des femmes qui envisagent une grossesse, ou qui sont enceintes. En particulier, l'expérience acquise par les professionnels de santé quant à l'interruption du traitement par le valproate ou au passage à un autre traitement a été partagée. Afin d'obtenir des informations supplémentaires solides sur l'interruption du traitement par le valproate et le passage à un autre traitement, le PRAC a

² Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF, et al. The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. *Sci Rep.* 2016 Nov 7;6:36250

³

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

demandé la réalisation d'une étude observationnelle pour identifier et évaluer les meilleures pratiques pour passer à un autre traitement que par le valproate dans la pratique clinique.

En ce qui concerne la planification familiale/d'une grossesse dans le cas d'une patiente épileptique, le PRAC a également souligné qu'un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par le valproate et envisager des alternatives de traitement. Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse, et avant d'interrompre la contraception. S'il n'est pas possible de passer à un autre traitement, la femme doit recevoir des conseils complémentaires sur les risques du valproate pour l'enfant à naître afin qu'elle puisse prendre une décision éclairée en toute connaissance de cause quant à sa planification familiale.

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a recommandé d'apporter des modifications aux informations sur le produit, en particulier pour contre-indiquer son utilisation chez les femmes en âge de procréer qui ne répondent pas aux conditions du programme de prévention de la grossesse, et d'établir une communication avec les professionnels de santé par le biais d'une communication directe aux professionnels de santé (CDPS). Un programme de prévention de la grossesse sera mis en place en conséquence pour prévenir l'exposition au valproate pendant la grossesse du fait d'un risque important d'effet néfaste à vie associé à cette utilisation. Des mesures éducatives sont nécessaires afin de permettre l'information des professionnels de santé et des patients au sujet des risques associés au valproate chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer et des mesures nécessaires pour minimiser le risque d'une exposition au valproate pendant la grossesse. Le PRAC réitère qu'une version unique des matériels éducatifs est diffusée dans chaque État membre, le cas échéant. Les TMM sont encouragés à collaborer et à se concerter avec les autorités nationales compétentes pour faciliter la diffusion du matériel éducatif reconnu.

Le PRAC a recommandé la mise en place d'un guide des professionnels de santé pour s'assurer que les prescripteurs du valproate sont conscients des risques associés à l'utilisation de ce produit chez les filles, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes et a demandé que les patients soient également informés de ces risques de façon appropriée. Le guide devrait mieux exposer le programme de prévention de la grossesse et les conditions à satisfaire avant de débiter le traitement par le valproate. Une réévaluation au moins une fois par an de la nécessité d'un traitement par le valproate et la considération d'alternatives de traitement chez les filles ayant eu leurs premières règles et les femmes en âge de procréer doivent être incluses. En outre, le guide doit familiariser les prescripteurs avec les actions clés visant à limiter les risques associés à l'utilisation du valproate chez les filles et les femmes exposées en utilisant le guide du patient et le formulaire de reconnaissance. Le guide des professionnels de santé doit comprendre la recommandation d'informer les parents des jeunes filles qui utilisent le valproate de la nécessité de contacter leur médecin spécialiste une fois leur fille réglée, des informations sur la nécessité de passer à un autre traitement lorsqu'une grossesse est envisagée et sur la nécessité de communiquer le formulaire de reconnaissance de risque et la carte patient, au moins une fois par an.

Le PRAC a recommandé qu'une carte patient soit mise à disposition dans tous les États membres et pour tous les patients sous valproate. Les informations relatives à la carte patient doivent être brèves et concises en ce qui concerne l'efficacité du produit mais aussi l'effet néfaste pour un enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse. L'utilisation d'une contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement doit être mentionnée ainsi qu'un rappel de réévaluation annuelle. Des conseils sur la continuation du traitement ainsi que la nécessité de contacter le médecin lorsqu'une grossesse est envisagée ou suspectée doivent également être inclus. Cette carte patient doit être jointe à l'emballage extérieur pour rappeler la discussion entre le pharmacien et le patient au moment de la délivrance du produit.

Le PRAC a recommandé que le guide du patient destiné aux filles, aux adolescentes et aux femmes à qui le valproate a été prescrit soit perfectionné et amélioré. Le guide du patient doit fournir des

informations exhaustives sur les risques pour l'enfant à naître associés à une exposition *in utero* au valproate et aux substances apparentées, les détails du programme de prévention de la grossesse destiné à éviter l'exposition au valproate pendant la grossesse et les actions requises pour les femmes enceintes ou envisageant une grossesse. Afin de fournir des informations adéquates, il doit être adapté aux différentes situations rencontrées durant toute la durée de la vie d'une femme et être approprié à l'âge: la première prescription, les femmes qui continuent leur traitement par le valproate et n'envisagent pas de grossesse, les femmes en âge de procréer qui continuent leur traitement par le valproate et envisagent une grossesse, les femmes enceintes (grossesse non prévue) qui continuent leur traitement par le valproate. Ce guide doit être transmis au patient.

Le PRAC a également examiné le formulaire annuel de reconnaissance de risque qui doit être utilisé et documenté au début du traitement et à chaque examen annuel du traitement par le valproate par un médecin spécialiste.

Le PRAC, compte tenu de l'ensemble des éléments de preuve ainsi que des domaines dans lesquels les informations sont limitées, a demandé plusieurs mesures afin de caractériser davantage les risques, renforcer la sensibilisation aux risques, restreindre l'utilisation et mesurer l'efficacité des mesures actuellement proposées. L'étude d'utilisation du médicament (EUM) actuellement en cours doit être adaptée et poursuivie pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques mises à jour, notamment les conditions du programme de prévention de la grossesse et pour caractériser davantage les schémas de prescription du valproate. Il convient d'effectuer une enquête auprès des professionnels de santé destinée à évaluer leurs connaissances et leur comportement vis-à-vis des nouvelles restrictions figurant dans les informations sur le produit et à déterminer s'ils ont reçu la communication directe aux professionnels de santé (CDPS) et les matériels éducatifs, et une autre enquête auprès des patients destinée à évaluer la réception des matériels éducatifs. Une étude de sécurité post-autorisation (ESPA) utilisant des données préférablement issues de registres existants doit être effectuée pour caractériser davantage le syndrome fœtal de l'anticonvulsivant chez les enfants soumis à une exposition *in utero* au valproate par rapport à d'autres médicaments antiépileptiques. Dans le souci d'accroître les connaissances sur l'association entre une exposition paternelle *in utero* au valproate et le risque d'anomalies congénitales et de troubles du développement neurologique, y compris l'autisme chez les descendants, une étude rétrospective observationnelle est en outre recommandée. De plus, une étude observationnelle visant à évaluer et identifier les meilleures pratiques pour interrompre le traitement et passer à un autre traitement que par le valproate sera effectuée.

Les TAMM sont fortement encouragés à collaborer à la production des mesures demandées et à effectuer des études communes.

L'une des demandes des patients et des membres de leur famille consultés a été la mise en place d'un rappel visuel sur l'emballage extérieur pour mettre en garde les femmes sur l'effet néfaste pour l'enfant à naître et aussi leur conseiller rapidement d'utiliser une contraception efficace. Le PRAC a reconnu que ce rappel visuel sur l'emballage extérieur est important pour mettre en garde le patient sur le risque et l'inviter à consulter un médecin. Il a dès lors demandé l'inclusion d'un rappel visuel sur l'emballage extérieur. Outre le texte en encadré, un symbole/pictogramme peut être inclus, dont les détails devront être adaptés au niveau national.

Compte tenu des questions relatives à la sécurité en cours de discussion et de l'ensemble des conditions de la minimisation des risques visant à minimiser l'exposition pendant la grossesse, tous les TAMM doivent avoir mis en place un plan de gestion des risques.

Les médicaments continueront de figurer dans la liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que:

- le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant des substances apparentées au valproate.
- Le PRAC a pris en compte la totalité des données présentées pour le valproate et les substances apparentées en ce qui concerne les risques tératogène et neurodéveloppemental, leur utilisation dans la pratique clinique et l'efficacité des mesures de minimisation des risques qui ont été prises; y compris les réponses soumises par les titulaires d'autorisations de mises sur le marché par écrit, ainsi que les conclusions des groupes scientifiques consultatifs en neurologie et en psychiatrie. Le PRAC a en outre pris en compte les avis des organisations de patients, des familles, des soignants et des professionnels de santé lors d'une audience publique et d'une réunion spéciale.
- Le PRAC a confirmé le risque connu d'une exposition intra-utérine au valproate et aux substances apparentées, associée à une augmentation du risque de troubles du développement et d'anomalies congénitales chez les descendants. Aucune nouvelle information significative n'a été identifiée en ce qui concerne ce risque.
- Le PRAC a conclu que les mesures de minimisation des risques mises en place n'ont pas été suffisamment efficaces pour prévenir une exposition in utero involontaire au valproate et aux substances apparentées dans toutes les indications.
- Le PRAC a conclu que les mesures de minimisation des risques pour les médicaments contenant du valproate ou des substances apparentées doivent être renforcées par des contre-indications dans toutes les indications (l'épilepsie, les troubles bipolaires et la prophylaxie des crises migraineuses) chez les femmes/filles en âge de procréer sauf si les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies.
- Le PRAC a estimé que le programme de prévention de la grossesse doit refléter que dans l'indication de l'épilepsie, si une femme envisage une grossesse, un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'épilepsie, doit réévaluer le traitement par le valproate et envisager des alternatives de traitement. Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse, et avant d'interrompre la contraception. S'il n'est pas possible de passer à un autre traitement, la femme doit recevoir des conseils complémentaires sur les risques du valproate pour l'enfant à naître afin qu'elle puisse prendre une décision éclairée en toute connaissance de cause quant à sa planification familiale.
- En cas d'utilisation pendant la grossesse dans le traitement de l'épilepsie, le PRAC a conclu que ces médicaments sont contre-indiqués sauf s'il n'existe pas d'alternative de traitement appropriée. En cas d'utilisation dans le traitement des troubles bipolaires et de la prophylaxie des crises migraineuses, ces produits sont contre-indiqués pendant la grossesse.
- De plus, le PRAC a recommandé d'apporter d'autres modifications aux informations sur le produit telles que des mises en garde et des précautions d'utilisation ainsi que des informations mises à jour sur les risques liés à l'exposition au cours de la grossesse afin de mieux informer les professionnels de santé et les patientes.
- Le PRAC a en outre conclu qu'il est nécessaire de mettre à jour les matériels éducatifs destinés à informer pleinement les patients et les professionnels de santé sur les risques pour l'enfant à naître exposé *in utero* au valproate, et de mettre en œuvre des mesures supplémentaires de minimisation des risques telles qu'un rappel visuel sur l'emballage extérieur, une carte patient et un formulaire de reconnaissance pour sensibiliser aux risques et à la nécessité de recourir à une contraception. Le PRAC a également recommandé des études

post-autorisation pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques. Les éléments essentiels d'une communication directe aux professionnels de santé ont été convenus, ainsi que le calendrier de sa diffusion.

- Le PRAC a également examiné les preuves scientifiques sur le risque de malformations et de troubles du développement neurologique chez les descendants suite à une exposition paternelle ainsi que le risque de malformations et de troubles du développement neurologique chez les descendants de troisième génération. Il a en conséquence estimé que des recherches supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions. Le PRAC a demandé que des études post-autorisation soient réalisées.

Compte tenu de ce qui précède, le comité considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des substances apparentées au valproate demeure favorable sous réserve des conditions des autorisations de mise sur le marché convenues, et compte tenu des modifications des informations sur le produit convenues et des autres mesures de minimisation des risques.

Par conséquent, le comité a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant des substances apparentées au valproate.

Position du CMD(h)

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMD(h) approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Le CMD(h) accuse réception des courriers reçus du TAMM (Laboratoires Aguettant, France) des médicaments contenant des formulations injectables (par voie intraveineuse; IV) de valproate, et demandant plus de clarté sur la mise en place des activités de pharmacovigilance et des mesures de minimisation des risques adoptées par le PRAC pour la formulation IV indiquée dans la prise en charge temporaire de l'épilepsie lorsqu'une administration par voie orale n'est pas possible.

Le TAMM a demandé au CMD(h) de clarifier la mise en œuvre des conclusions du PRAC pour les formes injectables en différenciant davantage les activités de minimisation des risques de routine/supplémentaires à considérer pour les produits non injectables et celles applicables également aux produits injectables.

Le CMD(h) a donc indiqué que les modifications des informations sur le produit et des autres mesures de routine visant à informer l'ensemble des professionnels de santé et les patients du risque pour le fœtus lorsque le valproate est pris pendant la grossesse sont applicables à tous les médicaments contenant du valproate ou des substances apparentées, quelle que soit la voie d'administration. En outre, un plan de gestion des risques doit être élaboré pour tous les médicaments.

Pour les mesures de minimisation des risques suivantes, le CMD(h) a indiqué que:

en ce qui concerne le rappel visuel sur l'emballage extérieur, il est considéré comme étant essentiel de rappeler aux professionnels de santé que le valproate ne doit pas être administré aux femmes en âge de procréer (FAP) qui ne répondent pas aux exigences du programme de prévention de la grossesse, ou aux femmes enceintes, ce qui lance un débat sur les risques du valproate pour le patient. Ce rappel visuel peut être particulièrement important dans la mesure où les prescripteurs de formulations IV de valproate sont censés être différents des prescripteurs habituels ciblés durant la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques supplémentaires. Le rappel visuel est jugé important et doit figurer sur l'emballage extérieur de toute formulation ou présentation de valproate.

Les matériels éducatifs (c'est-à-dire le guide des professionnels de santé et le guide du patient) sont également jugés pertinents pour les formes injectables des produits contenant du valproate ou des substances apparentées et il convient donc de les mettre en place. En effet, le guide des professionnels de santé fournit aux professionnels de santé un rappel des conditions qui s'appliquent pour l'administration du valproate (par exemple, le programme de prévention de la grossesse), de la nécessité de discuter des risques pour le patient et de vérifier l'absence de grossesse. D'autre part, étant donné que les formulations IV de valproate seront probablement administrées par des professionnels de santé autres que les médecins traitants habituels, le fait d'avoir mis en place un guide destiné aux professionnels de santé pour ces produits est essentiel. Ce guide des professionnels de santé sera par conséquent fourni aux prescripteurs des produits contenant une formulation IV de valproate. Pour les patients de sexe féminin, il peut y avoir des situations dans lesquelles le traitement par le valproate est initié par une formulation IV (avant de passer à une administration orale de valproate). Une communication rapide des informations complètes concernant les risques du valproate est jugée essentielle.

Pour ce qui est de la transmission de la CDPS, tous les TAMM sont invités à collaborer afin de préparer et faire circuler une même CDPS dans chaque État membre et tous les TAMM fabriquant

des produits contenant du valproate ou des substances apparentées sont tenus de participer à la diffusion de l'information, quelle que soit la voie d'administration de leur(s) médicament(s). Les informations de la CDPS faisant état des risques et des nouvelles contre-indications et des autres mesures de minimisation des risques sont applicables à toutes les formulations.

En ce qui concerne la carte patient, le CMD(h) a précisé que les informations se veulent être un rappel en cas d'utilisation à long terme du valproate. Les formulations injectables étant indiquées uniquement pour une utilisation de courte durée, la carte patient est plus susceptible d'avoir un intérêt limité. D'autre part, cette carte patient doit être jointe à l'emballage des médicaments contenant du valproate ou des substances apparentées, et sert de rappel supplémentaire pendant leur délivrance. Dans le cas de patients chez qui le traitement a été initié avec des formulations IV de valproate puis poursuivi par des formes orales de produits contenant du valproate, la carte patient sera communiquée au moment de la délivrance des produits oraux contenant du valproate. Par conséquent, on estime que la carte patient n'est pas requise pour les formulations injectables de produits contenant du valproate ou des substances apparentées.

Le formulaire annuel de reconnaissance de risque pour les formulations injectables de produits contenant du valproate ou des substances apparentées est destiné à servir de rappel périodique et de reconnaissance des risques du valproate pour les femmes en âge de procréer (FAP). Les formulations injectables étant indiquées pour une utilisation à court terme avec une durée de traitement courte, ce formulaire annuel de reconnaissance de risque n'est pas jugé pertinent et par conséquent ne s'applique pas. Enfin, compte tenu du fait que les patients passeront éventuellement à une forme non injectable de valproate, on estime que l'examen annuel sera effectué dans le cadre des mesures de minimisation des risques (MMR) recommandées pour un traitement oral au cours duquel le formulaire annuel de reconnaissance de risque sera ensuite utilisé. En conséquence, le formulaire annuel de reconnaissance de risque n'est pas requis pour les formulations injectables.

En ce qui concerne les autres activités de pharmacovigilance, des études supplémentaires sont requises pour évaluer plus précisément les risques potentiels des produits contenant du valproate ou des substances apparentées et pour mesurer l'efficacité des MMR. Le CMD(h) a précisé que ces études ne seraient pas pertinentes pour les produits injectables car les informations qui pourraient être recueillies pour ces produits seraient limitées et peu susceptibles d'être significatives compte tenu de la courte durée d'utilisation, souvent dans des situations d'urgence et seulement lorsque les formulations orales ne peuvent pas être administrées. Par conséquent, l'ESPA adaptée portant sur l'utilisation du médicament, les deux enquêtes menées auprès des professionnels de santé et des patients, l'ESPA issue des registres destinée à caractériser le syndrome foetal de l'anticonvulsivant chez les enfants ayant été soumis à une exposition *in utero* à des médicaments antiépileptiques, l'étude rétrospective observationnelle sur l'association entre une exposition paternelle *in utero* au valproate et le risque d'anomalies congénitales et de troubles du développement neurologique, y compris l'autisme chez les descendants et, l'étude observationnelle visant à évaluer et identifier les meilleures pratiques pour interrompre le traitement et passer à un autre traitement que par le valproate, ne sont pas applicables aux formulations injectables.

Conclusions générales

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des substances apparentées au valproate reste favorable, sous réserve de la modification des informations sur le produit et des conditions décrites ci-dessus.

Par conséquent, le CMD(h) recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant des substances apparentées au valproate.