

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 relatif aux PSUR concernant l'acide valproïque, le valproate de sodium, le valproate pivoxil, le valproate semisodique, le valpromide, le valproate bismuth, le valproate de calcium, le valproate de magnésium, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur les malformations oculaires au cours de l'exposition *in utero* issues de la littérature et des déclarations spontanées de pharmacovigilance, le PRAC considère qu'une relation de causalité a été établie entre le valproate et les malformations oculaires. Vingt-trois cas de pli rétinien/rosette rétinienne/colobome rétinien et de colobome chez des enfants exposés au valproate *in utero* ont été rapportés. Tous les cas étaient graves. Dans la majorité des cas, le valproate a été utilisé en monothérapie et la dose quotidienne de valproate utilisée par les mères ne dépassait pas la dose maximale recommandée. Parmi les 23 cas, 22 cas (95,7 %) rapportaient des malformations congénitales associées dont 13 cas rapportant un syndrome fœtal dû aux antiépileptiques. Parmi les 23 cas, 18 décrivent la survenue d'une malformation oculaire chez des enfants présentant une dysmorphie/dysmorphie faciale. Le PRAC conclut que les informations sur le produit (rubrique 4.6 du RCP et rubrique 2 de la notice) des spécialités contenant du valproate doivent être modifiées en conséquence.

En outre, compte tenu des données disponibles, dont 2 cas rapportant des taux sériques de valproate et une perte de contrôle de la fréquence des crises d'épilepsie lors de l'administration de valproate chez des patients sous hémodialyse, le PRAC considère que les preuves cumulées sont suffisantes pour inclure une mise en garde dans la rubrique 4.2 du RCP indiquant que les patients atteints d'insuffisance rénale terminale peuvent présenter une inefficacité médicamenteuse lorsqu'ils sont sous hémodialyse.

De plus, au regard des informations fournies dans la rubrique 5.3 du RCP des autres médicaments antiépileptiques, le PRAC accepte d'inclure une information sur les résultats testiculaires liés à l'utilisation du valproate chez des animaux de laboratoire adultes et juvéniles.

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 relatives à l'acide valproïque, le valproate de sodium, le valproate pivoxil, le valproate semisodique, le valpromide, le valproate bismuth, le valproate de calcium et le valproate de magnésium, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'acide valproïque, du valproate de sodium, du valproate pivoxil, du valproate semisodique, du valpromide, du valproate bismuth, du valproate de calcium ou du valproate de magnésium demeure inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'acide valproïque, du valproate de sodium, du valproate pivoxil, du valproate semisodique, du valpromide, du valproate bismuth, du valproate de calcium ou du valproate de magnésium sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

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

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé ~~est barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.6

L'exposition *in utero* au valproate peut également entraîner un déficit auditif ou une surdité due aux malformations de l'oreille et/ou du nez (effet secondaire) et/ou à la toxicité directe sur la fonction auditive. Les cas décrivent une surdité ou un déficit auditif unilatéral(e) et bilatéral(e).

Les évolutions n'ont pas été rapportées pour tous les cas. Lorsque les évolutions sont rapportées, il n'y a pas eu de rétablissement dans la majorité des cas.

L'exposition in utero au valproate peut entraîner des malformations oculaires (notamment des colobomes et une microphthalmie), qui ont été rapportées conjointement à d'autres malformations congénitales. Ces malformations oculaires peuvent affecter la capacité visuelle.

Notice, rubrique 2 :

Risques liés à la prise de valproate pendant la grossesse (indépendamment de la maladie pour laquelle le valproate est utilisé) :

- Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous prévoyez d'avoir un enfant, si vous êtes enceinte ou pensez l'être.
- Le valproate expose à un risque pour l'enfant à naître 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.
- Il peut provoquer de graves malformations congénitales et nuire au développement de l'enfant. **Les malformations congénitales les plus fréquemment rapportées** ~~qui ont été rapportées~~ incluent le spina bifida (malformation osseuse de la colonne vertébrale), des malformations de la face, du crâne, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux ; des défauts d'un membre **et multiples malformations associées affectant plusieurs organes et parties du corps. Les malformations congénitales peuvent entraîner des handicaps qui peuvent être graves.**
- Des problèmes auditifs ou une surdité ont été signalés chez les enfants exposés au valproate pendant la grossesse.
- **Des malformations oculaires ont été rapportées chez des enfants exposés au valproate pendant la grossesse en association à d'autres malformations congénitales. Ces malformations oculaires peuvent affecter la vision.**
- 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 congénitales nécessitant un traitement médical. [...].

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.2

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il peut s'avérer nécessaire de diminuer la posologie, et chez les patients sous hémodialyse, il pourra être nécessaire de l'augmenter. <substance active> est dialysable (voir la rubrique 4.9). La posologie doit être modifiée selon la surveillance clinique du patient (voir la rubrique 4.4).

Notice, rubrique 3. Comment <prendre> X

Patients atteints de troubles rénaux

Votre médecin peut décider d'ajuster votre dose.

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 5.3

Dans les études de toxicité à doses répétées, une dégénérescence/atrophie des testicules, une spermatogenèse anormale et une diminution du poids des testicules ont été rapportées chez des rats et des chiens adultes après administration orale de doses de 1 250 mg/kg/jour et 150 mg/kg/jour, respectivement.

Chez les rats juvéniles, la diminution du poids des testicules n'a été observée qu'à des doses dépassant la dose maximale tolérée (à partir de 240 mg/kg/jour par voie intrapéritonéale ou intraveineuse) et sans modification histopathologique associée. Aucun effet sur les organes reproducteurs mâles n'a été observé aux doses tolérées (jusqu'à 90 mg/kg/jour). Au vu de ces données, les animaux juvéniles n'ont pas été jugés plus susceptibles que les adultes de présenter des troubles testiculaires. La pertinence clinique de ces résultats sur les testicules pour la population pédiatrique demeure inconnue.

Lors d'une étude sur la fertilité chez les rats, l'administration de valproate à des doses allant jusqu'à 350 mg/kg/jour n'a pas altéré les performances de reproduction chez les mâles. Cependant, l'infertilité masculine a été identifiée comme un effet indésirable chez l'Homme (voir les rubriques 4.6 et 4.8).

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh d'Octobre 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	28 Novembre 2021
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):	27 Janvier 2022