

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le ou les PSUR(s) pour 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 :

Interaction médicamenteuse (IM) entre le valproate et la clozapine : effets potentiels sur la myocardite et effets potentiels sur la neutropénie/agranulocytose

Plusieurs études de la littérature, c'est-à-dire des articles de Vickers et al (2022), Malik et al (2018) et Yang et al (2023) montrent une interaction entre le valproate et la clozapine. Les études indiquent systématiquement une incidence plus élevée des effets indésirables avec l'utilisation concomitante de valproate et de clozapine et suggèrent que le valproate, pendant l'instauration de la clozapine est un facteur de risque de l'inflammation induite par la clozapine et d'événements indésirables graves tels que la myocardite et la neutropénie.

Les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités contenant du valproate doivent mettre à jour l'information produit. Une majoration de certains effets indésirables a été rapportée lors d'une utilisation concomitante. L'utilisation de valproate peut augmenter le risque de toxicité induite par la clozapine.

Pneumonie à éosinophiles

Bien que l'épanchement pleural soit déjà connu pour le valproate, l'origine éosinophilique de l'épanchement pleural causé par le valproate doit être mieux décrite dans l'information du produit pour valproate, avec une précision du terme existant, afin de mieux refléter la littérature scientifique.

Hyperpigmentation

Au vu des données disponibles provenant de 6 cas marquants d'hyperpigmentation de la peau, des muqueuses ou des ongles, avec un délai d'apparition plausible et sans facteurs confondants, y compris des cas avec un dechallenge positif, l'État Membre de référence considère qu'une relation de causalité entre le valproate et l'hyperpigmentation est possiblement envisageable. Le PRAC a conclu et convenu avec les titulaires d'autorisations de mise sur le marché que l'information produit des spécialités contenant du valproate devait être modifiée en conséquence.

Réactions indésirables cutanées sévères et angio-œdème

Sanofi a proposé d'ajouter un avertissement sur les effets indésirables cutanés graves et l'angio-œdème dans la rubrique 4.4 du RCP (ainsi que dans les rubriques correspondantes de la notice patient). La mise en garde proposée est conforme à la directive sur les effets indésirables cutanés graves. Le PRAC recommande donc une mise à jour des informations sur le produit.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de recommandation.

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

Sur la base des conclusions scientifiques pour 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, le CMDh estime que le rapport bénéfice/risque du ou 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, du valproate

de magnésium, est inchangé sous réserve des modifications proposées de l'information du produit.

Le CMDh recommande de modifier les conditions de la ou des autorisation(s) de mise sur le marché.

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 de l'information produit (nouveau texte **souligné et en gras**, texte supprimé ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Un avertissement doit être ajouté comme suit :

Réactions indésirables cutanées sévères et angioœdème

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), un érythème polymorphe et un angio-œdème ont été rapportées en lien avec un traitement par valproate. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de manifestations cutanées graves et doivent être surveillés étroitement. Si des signes de réactions indésirables cutanées sévères ou d'angioœdème sont observés, une évaluation rapide est nécessaire et le traitement doit être interrompu si le diagnostic de réactions indésirables cutanées sévères ou d'angioœdème est confirmé.

- Rubrique 4.5

Une ou plusieurs interaction(s) doivent être ajoutées comme suit :

Clozapine

Le traitement concomitant par valproate et clozapine peut augmenter le risque de neutropénie et de myocardite induite par la clozapine. Si l'utilisation concomitante de valproate et de clozapine est nécessaire, une surveillance attentive de ces deux effets est nécessaire.

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la classe de systèmes d'organes (SOC) : « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales »

Peu fréquent : Épanchement pleural (**éosinophilique**)

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la classe de systèmes d'organes (SOC) : « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »

Fréquence « indéterminée »

Hyperpigmentation

Notice

- Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <produit>

[...]

CONTACTEZ IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN :

- Des réactions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), un érythème polymorphe et un angio-œdème, ont été rapportées en lien avec un traitement par valproate. Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées graves décrites à la rubrique 4.

[...]

Avant de prendre ce médicament, discutez avec votre médecin

• Si vous avez déjà présenté une éruption cutanée (rash) sévère ou une desquamation de la peau, des cloques et/ou des aphtes après avoir pris du valproate.

[...]

Autres médicaments et X

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments peuvent influencer les effets du valproate ou vice versa. Ceux-ci comprennent :

clozapine (pour traiter les problèmes de santé mentale)

- Rubrique 4. Effets indésirables possibles

Contactez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux urgents :

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- **Difficultés à respirer, douleur ou pression dans la poitrine (en particulier lors de l'inspiration), essoufflement et toux sèche en raison de l'accumulation de liquide autour des poumons (épanchement pleural)**

Rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- Difficultés à respirer et douleurs dues au drainage du liquide pulmonaire

[...]

Informez votre médecin ou pharmacien si l'un des effets indésirables suivants s'aggrave ou dure plus de quelques jours ; vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical :

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)

- **zones plus sombres sur la peau et les muqueuses (hyperpigmentation)**

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 de septembre 2024
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	3 novembre 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) :	2 janvier 2025