

Information importante relative à la sécurité

DHPC – Valproate (Depakine[®], Depakine Chrono[®], Valproate Chrono Sanofi[®], Valproat Chrono Desitin[®], Orfiril[®] long, Orfiril[®], Valproat Sandoz[®], Convulex[®])

Valproate: Risque potentiel pour les enfants de pères traités par valproate - Nouvelle information concernant le risque potentiel de troubles neurologiques du développement chez les enfants nés de pères traités par valproate par rapport à ceux nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam

Cher professionnel de la santé,

Cette lettre vous est envoyée en accord avec Swissmedic afin de vous informer de nouvelles mises en garde et mesures visant à alerter sur le risque potentiel accru de troubles neurologiques du développement (TND) chez les enfants nés de pères traités par valproate au cours des trois mois avant et/ou au moment de la conception par rapport aux enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam.

Résumé

- **Les données provenant de 2 pays dans une étude observationnelle rétrospective sur dossier médical électronique menée dans 3 pays d'Europe du Nord pourraient indiquer une tendance à un risque accru de troubles neurologiques du développement (TND) chez les enfants (de 0 à 11 ans) nés d'hommes traités par valproate au cours des trois mois avant et/ou au moment de la conception par rapport à ceux traités par lamotrigine ou lévétiracétam. Les données du troisième pays sont en cours d'évaluation.**
- **Des investigations plus approfondies sur ce risque potentiel sont nécessaires.**
- **À titre de précaution, le prescripteur devrait informer les patients de sexe masculin de ce risque potentiel accru de TND et discuter de la possibilité d'options thérapeutiques alternatives avec eux. La nécessité d'une contraception efficace durant le traitement et trois mois après l'arrêt du traitement doit également être discutée avec les patients de sexe masculin en capacité de procréer.**
- **Les rubriques « Mises en garde et précautions » et « Grossesse, allaitement » de l'information professionnelle et de la rubrique concernée de la notice destinée aux patients sont modifiées en conséquence.**
- **Insertion d'un nouvel « Boxed Warning » à l'attention des hommes susceptibles de procréer dans l'information professionnelle et la notice destinée aux patients.**

Informations contextuelles

Valproate et les substances apparentées sont enregistrées pour le traitement de l'épilepsie et/ou du trouble bipolaire.

La Commission européenne (CE) a approuvé le 31 mai 2018 les recommandations suivantes du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee de l'Agence Européenne du Médicament):

- D'ajouter les «risques pour l'enfant à naître via [la troisième génération et] l'exposition du père» aux risques potentiels importants dans le cadre du plan de pharmacovigilance du Plan de Gestion des Risques
- De réaliser une étude épigénétique préclinique examinant l'impact potentiel du valproate sur l'épigénome des cellules germinales mâles [et femelles]
- De mener 6 études de Sécurité Post-Autorisation (PASS), parmi lesquelles une PASS pour évaluer l'association entre l'exposition du père au valproate et le risque de troubles neurologiques du développement (TND), y compris de troubles du spectre autistique (TSA), ainsi que d'anomalies congénitales de la progéniture (titre de l'étude : «Une étude de sécurité post-autorisation visant à évaluer l'exposition du père au valproate et le risque de troubles neurologiques du développement, y compris de troubles du spectre autistique et d'anomalies congénitales de la progéniture – une étude rétrospective en population générale») (la «PASS Exposition du père»). Cette étude a été menée par un consortium de titulaires d'AMM – dont Sanofi – comme condition imposée aux autorisations de mise sur le marché de médicaments contenant du valproate.

Cette PASS a été réalisée sur dossier médical électronique dans trois pays d'Europe du Nord. Les résultats de deux pays de cette PASS, qui est une étude observationnelle rétrospective, pourraient indiquer une tendance à un risque accru de TND chez les enfants nés d'hommes traités par valproate au cours des trois mois avant et/ou au moment de la conception par rapport à ceux traités par lamotrigine ou lévétiracétam. Les données du troisième pays sont actuellement en cours d'évaluation. Des investigations plus approfondies sur ce risque potentiel sont nécessaires.

Mesures et instructions / recommandations à l'attention des professionnels de la santé

À titre de précaution, l'information du produit a été révisée afin de refléter les résultats des deux pays de cette étude et le risque potentiel pour les enfants de pères traités par du valproate au cours des trois mois avant et/ou au moment de la conception. Il est en outre recommandé de discuter de la possibilité d'autres options de traitement et de la nécessité d'une contraception efficace avec les patients de sexe masculin en capacité de procréer, pendant le traitement et trois mois après l'arrêt du traitement. Le risque pour les enfants conçus des pères arrêtant la valproate au moins trois mois avant la conception (pour permettre une nouvelle spermatogenèse complète sans exposition au valproate) n'est pas connu.

Lors d'une prochaine révision de l'information du produit, qui inclura les données du troisième pays et selon les résultats de la méta-analyse sur ces 3 pays, les matériels éducationnels pourront être révisés ou créés afin d'informer les professionnels de la santé et les patients concernant des mises en garde et de leur fournir des recommandations sur l'utilisation du valproate chez les hommes en capacité de procréer.

Annonce des effets indésirables

Pour le signalement de tout effet indésirable d'un médicament (EI), Swissmedic recommande aux personnes concernées d'utiliser le système électronique ELViS, qui est l'outil de déclaration d'effets indésirables. Toutes les informations nécessaires sont disponibles sur www.swissmedic.ch.

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Interlocuteurs

| <i>Médicament</i> | <i>Tit. de l'AMM</i> | <i>No Tél.</i> | <i>E-Mail</i> |
|---|---|---------------------|-----------------------------|
| Depakine® Depakine Chrono® Valproate Chrono Sanofi® | sanofi-aventis (suisse) sa, Vernier | +41 (0)58 440 21 00 | medinfo.de@sanofi.com |
| Valproat Chrono Desitin® Orfiril® Orfiril® long | Desitin Pharma GmbH, Liestal | +41 (0)61 926 60 10 | info@desitin.ch |
| Valproat Sandoz® | Sandoz Pharmaceuticals AG, Risch | +41 (0)41 763 74 11 | info.switzerland@sandoz.com |
| Convulex® | axapharm ag, Baar | +41 (0)41 766 83 88 | zulassung@axapharm.ch |

Pièces jointes

Les Informations professionnelles et Informations destinées aux patients sont disponibles sur swissmedicininfo.ch.