

Information importante relative à la sécurité

Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®

Décembre 2018

Valproate : Nouvelles restrictions sur l'utilisation ; Programme de Prévention de la Grossesse à mettre en œuvre.

Information destinée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie, médecins internes, médecins généralistes, gynécologues, gynécologues obstétriciens, sages-femmes, centres de planning familial, médecins-chefs et médecins adjoints des spécialités internistes des hôpitaux, pharmaciens hospitaliers et officinaux de Suisse

Cher professionnel de la santé,

Cette lettre est envoyée en accord avec Swissmedic dans le but de vous informer de la mise à jour de l'information destinée aux professionnels de santé et de l'information patient contenant du valproate. Cette mise à jour concerne de nouvelles contre-indications, un renforcement des mises en garde et un ensemble de mesures pour prévenir une exposition au valproate pendant la grossesse.

Résumé

- **Le valproate ne doit pas être utilisé chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, sauf si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés.**
- **Les enfants exposés au valproate *in utero* présentent un risque élevé de troubles du développement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et de malformations congénitales (environ 10 % des cas)**
- **En cas de grossesse, chez les jeunes filles et chez les femmes en âge de procréer, de nouvelles contre-indications s'appliquent :**
 - **Dans l'épilepsie**
 - **Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse à moins qu'il n'existe aucun autre traitement adapté**
 - **Le valproate est contre-indiqué chez les jeunes filles et chez les femmes en âge de procréer sauf si les conditions du programme de prévention de la grossesse (décrites ci-après) sont remplies**
 - **Dans les troubles bipolaires**
 - **Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.**
 - **Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer sauf si les conditions du programme de prévention de la grossesse (décrites ci-après) sont remplies.**
- **Pour les femmes en âge de procréer prenant actuellement du valproate, le traitement doit être réévalué afin de décider si les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse (décrites ci-après) sont remplies.**

Éléments clés du programme de prévention de la grossesse :

Le prescripteur doit s'assurer que :

- Chaque situation individuelle est évaluée, en impliquant la patiente, et le cas échéant son représentant, dans la discussion afin de garantir son engagement, de discuter des options thérapeutiques et de s'assurer qu'elle ait compris les risques et les mesures nécessaires pour réduire ces risques ;
- le risque de grossesse est évalué chez toutes les patientes de sexe féminin ;
- la patiente, et le cas échéant son représentant, a/ont compris et accepté les 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, et le cas échéant son représentant, comprend (nent) la nécessité d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement et pendant le traitement, en tant que de besoin;
- la patiente, et le cas échéant son représentant, a/ont été conseillée(s) en matière de contraception et est/sont capable(s) de se conformer à la nécessité d'utiliser une contraception efficace (pour plus de détails, voir la sous-rubrique « Contraception » de l'information professionnelle), sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate ;
- la patiente, et le cas échéant son représentant, comprend (nent) la nécessité qu'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie, ou des troubles bipolaires réévalue régulièrement (au moins 1 fois par an) le traitement ;
- la patiente, et le cas échéant son représentant, comprend (nent) 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, et le cas échéant son représentant, comprend (nent) la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse ;
- la patiente, et le cas échéant son représentant, a/ont reçu la brochure d'information patiente ;
- la patiente, et le cas échéant son représentant, a/ont 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, à moins que le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

Par ailleurs, les pharmaciens (ou les médecins s'ils dispensent le médicament) doivent s'assurer que :

- La carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est dispensé et que la patiente, et le cas échéant son représentant, en comprend (nent) le contenu.
- Les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace sont renforcés.
- La patiente, et le cas échéant son représentant, sont avisés de ne pas arrêter le valproate et de contacter leur médecin spécialiste immédiatement en cas de planification ou de suspicion de grossesse.

- Le valproate est dispensé dans l'emballage d'origine avec un avertissement externe (pictogramme).

Une « check-list » relatives aux sujets suivants est fournie dans l'Annexe de cette lettre :

- l'utilisation du valproate chez les enfants de sexe féminin,
- la nécessité d'exclure toute grossesse avant l'instauration du traitement par valproate,
- l'utilisation d'une contraception efficace,
- la réévaluation annuelle du traitement par un spécialiste
- l'utilisation du Formulaire annuel d'accord de soins (à l'instauration du traitement et après la réévaluation du traitement, au moins 1 fois par an),
- ce qu'il faut faire vis-à-vis du traitement par valproate au moment de la planification d'une grossesse et pendant la grossesse

Les informations de tous les produits contenant du valproate sont mises à jour en conséquence et contiennent des instructions détaillées concernant le programme de prévention de la grossesse.

Il est recommandé que les femmes enceintes sous valproate soient inscrites dans des registres des agents antiépileptiques et des grossesses.

Matériels éducationnels

Les matériels éducationnels visant à éviter l'exposition au valproate pendant la grossesse comprennent une Carte patiente, une Brochure d'information pour la patiente, un Formulaire annuel d'accord de soins et un Guide pour les prescripteurs, pharmaciens et autres professionnels de santé impliqués dans les soins des femmes en âge de procréer prenant du valproate. Ces matériels révisés devront être utilisés dès qu'ils seront disponibles.

La Brochure patiente et la Carte patiente doivent être fournies à toutes les femmes en âge de procréer traités par le valproate. Un Formulaire annuel d'accord de soins doit être utilisé par les spécialistes au moment de l'instauration du traitement et après chaque réévaluation du traitement par valproate par le médecin spécialiste.

Informations de contexte

En Suisse, en 2015, suite à des mesures prises au niveau de l'Agence européenne des médicaments (EMA), les mises en garde et les restrictions relatives à l'utilisation des médicaments contenant le valproate chez les femmes et les filles ont été approfondies, dans le but de réduire le risque de malformations et de troubles du développement chez les enfants exposés *in utero* au valproate. Suite à des préoccupations, le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* siégeant au sein de l'EMA) a réévalué l'impact de ces mesures. Le PRAC a estimé que ces préoccupations étaient effectivement fondées et a donc adopté de nouvelles mesures. Ces mesures sont aussi implémentées en Suisse et dans le reste du monde.

Risques tératogènes et effets neuro-développementaux

Le valproate est un tératogène, associé à des issues de grossesse anormales, qu'il soit pris seul ou en association avec d'autres médicaments. Les données suggèrent que lorsque le valproate est associé avec d'autres médicaments pour traiter l'épilepsie, le risque tératogène est supérieur par rapport à la prise de valproate en monothérapie.

- Le risque de malformations congénitales est d'environ 10 %, tandis que des études chez les enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que chez jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux, le développement précoce comme l'apprentissage de la parole et de la

marche est retardé, et ils présentent des capacités intellectuelles diminuées, de faibles aptitudes verbales et linguistiques ainsi que des troubles de mémoire.^{1,2,3,4,5}

- Le quotient intellectuel (QI) mesuré dans une étude chez des enfants de 6 ans ayant des antécédents d'exposition *in utero* au valproate était en moyenne 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres médicaments antiépileptiques⁶.
- Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont à risque accru de troubles du spectre autistique (risque environ triplé) et d'autisme infantile (risque environ quintuplé) comparé à la population générale de l'étude⁷.
- Des données limitées suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate peuvent être plus susceptibles de développer des symptômes du trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).⁸

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire, nous vous remercions de bien vouloir contacter les entreprises pharmaceutiques concernées (voir liste ci-après).

Annonce des effets indésirables

Pour le **signalement de tout effet indésirable**, Swissmedic recommande d'utiliser le portail électronique pour la déclaration d'effets indésirables. L'utilisation de l'Electronic Vigilance System (EIViS) permet de faire la déclaration des EI. Toutes les informations nécessaires sont disponibles sous www.swissmedic.ch > Surveillance du Marché > Pharmacovigilance.

Avec nos meilleures salutations,

Sanofi-aventis (suisse) sa

En collaboration avec **Desitin Pharma GmbH, Sandoz Pharmaceuticals AG et Axapharm AG**

Les nouveaux matériels éducationnels sont disponibles auprès des entreprises cités ci-dessous et sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HPC).

Préparations	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
DEPAKINE sol 300 mg/ml DEPAKINE sirop 60 mg/ml DEPAKINE subst sèche 400 mg c solv 4 ml DEPAKINE Chrono cpr pell 300 mg sécables DEPAKINE Chrono cpr pell 500 mg sécables VALPROATE CHRONO Sanofi cpr pell 300 mg VALPROATE CHRONO Sanofi cpr pell 500 mg	Sanofi-aventis (suisse) sa 3, route de Montfleury - 1214 Vernier Tel. +41 58 440 21 00 www.sanofi.ch
ORFIRIL long caps ret 150 mg ORFIRIL long caps ret 300 mg ORFIRIL long minipacks cpr ret 500 mg ORFIRIL long minipacks cpr ret 1000 mg ORFIRIL sirop 300 mg/5ml ORFIRIL sol inj 300 mg/3ml VALPROAT CHRONO Desitin cpr ret 300 mg VALPROAT CHRONO Desitin cpr ret 500 mg	Desitin Pharma GmbH Hammerstrasse 47 - 4410 Liestal Tel. +41 61 926 60 10 www.desitin.ch
VALPROAT Sandoz cpr ret 300 mg VALPROAT Sandoz cpr ret 500 mg	Sandoz Pharmaceuticals AG Suurstoffi 14 - 6343 Rotkreuz Tel. +41 41 763 74 11 www.sandoz.com
CONVULEX caps 150 mg CONVULEX caps 300 mg CONVULEX caps 500 mg CONVULEX sirop	Axapharm AG Zugerstrasse 32 – 6340 Baar Tel. +41 41 766 83 83 www.axapharm.ch

Références

- ¹ Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.
- ² Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.
- ³ Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643–647.
- ⁴ Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597–1605.
- ⁵ Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.
- ⁶ Meador KJ, et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12(3): 244-52.
- ⁷ Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–1703.
- ⁸ Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240–246.

ANNEXE

Précisions supplémentaires sur le programme de prévention de la grossesse

Les informations suivantes présentées sous forme de « check-list » se basent sur le formulaire annuel d'accord de soins (partie à remplir et compléter par le spécialiste). Lors de chaque consultation chez le spécialiste, ce dernier doit s'assurer que l'ensemble des points suivants soient remplis :

Je confirme que la patiente a besoin de valproate car:

- cette patiente ne répond pas de manière adéquate à d'autres traitements ou
- cette patiente ne tolère pas d'autres traitements

J'ai abordé les informations suivantes avec la patiente ou son représentant légal:

Les risques globaux chez les enfants exposés au valproate pendant la grossesse sont les suivants:

- environ 10 % de risque de malformations congénitales et
- jusqu'à 30 à 40 % de risque de nombreux types de troubles neuro-développementaux qui peuvent conduire à des troubles importants de l'apprentissage.

Le valproate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (sauf dans de rares situations pour les patientes épileptiques qui sont résistantes ou intolérantes à d'autres traitements) et les critères du programme de prévention de la grossesse doivent être remplis.

La nécessité de réévaluer régulièrement par un médecin spécialiste le traitement par valproate (au moins une fois par an) et la nécessité de le poursuivre.

La nécessité d'obtenir un résultat négatif au test de grossesse (test de grossesse plasmatique) au début du traitement puis à intervalles réguliers (si la personne est en âge d'avoir des enfants).

La nécessité d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement par valproate (si la personne est en âge d'avoir des enfants)

La nécessité de fixer un rendez-vous avec le médecin spécialiste dès qu'elle envisage une grossesse afin de s'assurer de discuter en temps utile du passage à d'autres traitements possibles avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

La nécessité de contacter son médecin immédiatement pour vérifier en urgence le traitement en cas de grossesse suspectée ou accidentelle.

J'ai remis à la patiente ou au représentant légal un exemplaire de la brochure patiente.

En cas de grossesse, je confirme que cette patiente enceinte :

- a reçu la dose efficace de valproate la plus faible possible pour minimiser les éventuels effets nocifs sur l'enfant à naître
- est informée des possibilités de conseils et de soutien sur la grossesse et d'une surveillance appropriée de son bébé si elle est enceinte.