

Information importante relative à la sécurité

Valproate (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Zentiva®, Orfiril®, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®) : risque de malformations congénitales et de troubles du développement lors d'exposition pendant la grossesse

Aux professionnels de santé,

Les titulaires d'autorisation des préparations contenant du valproate, en accord avec Swissmedic, souhaitent vous informer du renforcement des mises en garde relatives à l'utilisation de toutes les spécialités à base de valproate et dérivés (valproate de sodium, acide valproïque), suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque à l'échelle européenne.

Résumé

- Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (jusqu'à 30 à 40% des cas) et/ou de malformations congénitales (dans environ 10% des cas).
- Le valproate ne devrait pas être prescrit aux jeunes filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer ou aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses.
- Le traitement par valproate doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou des troubles bipolaires.
- Le rapport bénéfice-risque du traitement par valproate doit être évalué attentivement avant la première prescription de valproate, à chaque contrôle régulier du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté et lorsqu'une femme en âge de procréer envisage une grossesse ou débute une grossesse.
- Vous devez vous assurer que toutes les patientes soient informées et comprennent :
 - Les risques associés au valproate durant la grossesse
 - La nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement
 - L'importance d'un suivi régulier afin de réévaluer le traitement
 - La nécessité de consulter rapidement son médecin si la patiente envisage une grossesse ou débute une grossesse

Informations complémentaires concernant la sécurité et recommandations

Risque d'issues anormales de la grossesse

Valproate est associé à un risque dose-dépendant d'issues anormales de la grossesse, qu'il soit pris en monothérapie ou associé à d'autres médicaments. Les données suggèrent que le risque de grossesse anormale est plus élevé lorsque le valproate est associé à d'autres médicaments dans le traitement de l'épilepsie, comparé à la prise du valproate en monothérapie.



- Le risque de malformation congénitale est d'environ 10%. Les études chez les jeunes enfants (préscolaires) exposés au valproate *in utero* montrent que jusqu'à 30 à 40% d'entre eux présentent des retards dans les premières phases de leur développement (retard dans l'acquisition de la parole et/ou de la marche, capacités intellectuelles et verbales limitées, problèmes de mémoire)^{1,2,3,4,5}.
- Dans une étude menée chez des enfants âgés de 6 ans ayant été exposé *in utero* au valproate, le quotient intellectuel (QI) était en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés *in utero* à d'autres antiépileptiques⁶.
- Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de troubles du spectre de l'autisme (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), en comparaison avec les populations témoins.
- Des données limitées suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus à risque de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)^{7,8,9}.

Compte-tenu de ces risques, valproate ne devrait pas être utilisé dans le traitement de l'épilepsie ou des troubles bipolaires chez la femme enceinte ou en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité (c'est-à-dire en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses).

Le rapport bénéfice-risque du traitement par valproate chez une patiente doit être évalué attentivement avant la première prescription, à chaque contrôle régulier du traitement, au moment de la puberté et lorsqu'une femme en âge de procréer envisage une grossesse ou débute une grossesse pendant le traitement par valproate.

Si vous décidez de prescrire valproate à une femme en âge de procréer, elle devra utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et être informée en détail des risques encourus pour l'enfant à naître si elle débute une grossesse pendant le traitement par valproate.

Traitement pendant la grossesse

Si une femme souffrant d'épilepsie ou de troubles bipolaires, et traitée avec valproate, envisage une grossesse ou débute une grossesse, le recours à d'autres traitements devrait être envisagé.

Si le traitement avec valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse, en l'absence d'alternatives :

- utiliser la dose journalière minimale efficace de valproate et la répartir en plusieurs prises dans la journée. Le recours aux formes à libération prolongée peut être préférable par rapport aux autres formulations.
- instaurer une surveillance prénatale spécialisée afin de surveiller le développement de l'enfant à naître incluant l'apparition possible d'anomalies touchant le tube neural et d'autres malformations.

Une supplémentation précoce en acide folique visant à réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural commun à toutes les grossesses est recommandée. Cependant, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas étayée à ce jour.

L'information sur le médicament (information professionnelle et information destinée aux patients) des préparations contenant du valproate, mise à jour en juin 2014, contient déjà l'essentiel de ces informations. Elle sera toutefois complétée en précisant certaines données afin de rendre l'information aussi claire que possible.

L'information sur le médicament la plus actuelle est publiée sur le site web de Swissmedic sous www.swissmedic.ch ou www.swissmedicinfo.ch.

Du matériel d'information à l'usage des médecins et des patientes sera mis à disposition prochainement afin de faciliter la communication au sujet des risques associés au valproate chez les filles, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes. Ces documents seront prochainement disponibles dans les différentes langues nationales sur le site de Swissmedic (sous <https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/index.html?lang=fr>), ainsi que sur les sites des entreprises pharmaceutiques impliquées.

Information médicale

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

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 (EViS) permet de faire la déclaration des EI par saisie directe ou par téléchargement de fichier xml. Le cas échéant, l'utilisation du formulaire d'annonce papier envoyé au centre régional de pharmacovigilance est toujours possible. Ce formulaire est disponible sur le site de Swissmedic ou peut être directement commandé chez Swissmedic (Tél. 058 462 02 23). (Vous pourrez trouver toutes les informations nécessaires sous www.swissmedic.ch > Surveillance du Marché > Pharmacovigilance >).

Avec nos meilleures salutations,

Sanofi-aventis (suisse) sa

Dr. Dorothee Alfonso
Head of Regulatory, Quality and PV

Dr. Frank Verholen
Head of Medical affairs

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

ANNEXE

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 Zentiva cpr pell 300 mg VALPROATE CHRONO Zentiva cpr pell 500 mg	Sanofi-aventis (suisse) sa 3, route de Montfleury - 1214 Vernier Tel. +41 58 440 21 00
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
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
CONVULEX caps 150 mg CONVULEX caps 300 mg CONVULEX caps 500 mg CONVULEX sirop	Orion Pharma AG Baarerstrasse 75 - 6300 Zug Tel. +41 41 767 40 90

Références littéraires

¹ Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.

² Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

³ Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

⁴ Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

⁵ Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7.

⁶ Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; 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, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.

⁹ Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246