



Les autorités belges de santé publique ont assorti la mise sur le marché de médicaments contenant du valproate de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace de médicaments contenant du valproate (RMA version 11/2018).

VALPROATE

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

NOUVELLES RESTRICTIONS D'UTILISATION

MISE EN OEUVRE D'UN PROGRAMME DE PRÉVENTION DE LA GROSSESSE

Communication directe aux professionnels de la santé

Décembre 2018

Cher professionnel de la santé,

Cette information vous est fournie en accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et sous l'autorité de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) pour vous informer de **nouvelles et importantes contre-indications, ainsi qu'un renforcement des mises en garde et des mesures en prévention de l'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 ne sont pas efficaces ou ne sont pas tolérés.**
- **Les enfants ayant été exposés au valproate in utero ont un risque très élevé de présenter de sérieux troubles du développement (jusqu'à environ 30-40 % des cas) et des malformations congénitales (jusqu'à environ 10 % des cas).**
- **De nouvelles contre-indications s'appliquent en cas de grossesse et chez les femmes en âge de procréer :**
 - **En cas d'épilepsie**
 - **Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse à moins qu'il n'y ait aucun traitement alternatif approprié.**
 - **Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, sauf si les conditions du programme de prévention de la grossesse (décrit ci-dessous) sont remplies.**
 - **En cas de trouble bipolaire**
 - **Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.**

Le valproate est la substance active présente dans :

Depakine[®], Valproate Sandoz[®], Valproate Mylan[®], Convulex[®], Valproate Retard EG[®]

- **Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse (décrit ci-dessous) sont remplies.**
- **Il peut être nécessaire de réévaluer le traitement des femmes en âge de procréer qui prennent actuellement du valproate, et ce pour déterminer si les conditions du programme de prévention de la grossesse (décrit ci-dessous) sont remplies.**

Principaux éléments du programme de prévention de la grossesse :

Le prescripteur doit s'assurer que :

- Les situations individuelles sont évaluées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement, de discuter des options thérapeutiques et de s'assurer qu'elle a compris les risques et les mesures nécessaires pour réduire ces risques.
- Le risque de survenue de grossesse est évalué chez tous les patients de sexe féminin.
- La patiente comprend et prend conscience des risques de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique, y compris l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés in utero au valproate.
- La patiente comprend la nécessité d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement et, si nécessaire, pendant le traitement.
- La patiente a été conseillée en matière de contraception et est capable de se conformer à la nécessité d'utiliser une contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate.
- La patiente comprend la nécessité qu'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou des troubles bipolaires réévalue régulièrement (au moins une fois par an) le traitement.
- La patiente comprend 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 comprend la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse.
- La patiente a reçu le feuillet d'information du patient.
- La patiente a reconnu avoir compris les dangers associés à l'utilisation du valproate et les mesures de précaution nécessaires qui y sont associées (accusé de réception annuel d'information de risques).

Ces conditions concernent également les femmes sans activité sexuelle, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

Le valproate est la substance active présente dans :

Depakine®, Valproate Sandoz®, Valproate Mylan®, Convulex®, Valproate Retard EG®

Des informations plus détaillées sur les sujets suivants peuvent être trouvées dans l'annexe à cette lettre :

- L'utilisation du valproate chez les jeunes filles.
- La nécessité d'exclure toute grossesse avant d'instaurer le valproate.
- L'utilisation d'une contraception efficace.
- L'évaluation annuelle du traitement par un spécialiste.
- L'utilisation de l'accusé de réception annuel d'information de risques (en début de traitement et lors de l'évaluation du traitement, au moins une fois par an).
- Les mesures de précaution à prendre lors de l'utilisation de valproate si une femme prévoit une grossesse ou est enceinte.
- Les mesures spécifiques à prendre par le pharmacien, comme délivrer la carte du patient.

Les informations sur tous les produits contenant du valproate sont mises à jour en conséquence.

Matériel éducatif

Pour aider les professionnels de la santé et les patientes à prévenir une exposition au valproate pendant la grossesse, une carte du patient, un feuillet d'information du patient, un accusé de réception annuel d'information de risques, et un guide destiné aux prescripteurs, pharmaciens et autres professionnels de la santé travaillant avec des femmes en âge de procréer et utilisant du valproate, sont disponibles pour informer les professionnels de la santé et les patientes/soignants des risques et des conditions d'utilisation du valproate.

Toutes les femmes en âge de procréer qui prennent du valproate doivent recevoir le feuillet d'information du patient et une carte du patient. Un accusé de réception annuel d'information de risques doit être utilisé par le spécialiste au début du traitement et lors de chaque évaluation annuelle du traitement au valproate.

Vous pouvez directement télécharger le matériel éducatif via www.afmps.be > Onglet en haut de la page « Information pour le professionnel » > Matériels RMA approuvés. Vous pouvez également le commander via le « Point de contact pour la firme » (voir plus loin).

Informations générales

En 2014, les mises en garde et restrictions relatives à l'utilisation des produits à base de valproate chez les femmes et les jeunes filles ont été étendues afin de minimiser le risque de malformations et de troubles du développement chez les bébés exposés in utero. Les experts en sécurité de l'EMA, du PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* [Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance]), ont évalué l'impact de ces mesures à la suite de préoccupations relatives à l'insuffisance de leur efficacité dans la sensibilisation et la réduction de l'utilisation du valproate pendant la grossesse. Le PRAC a estimé que ces préoccupations étaient justifiées et a donc introduit ces nouvelles mesures.

Risque d'issues de grossesses anormales

Le valproate est associé à un risque dose-dépendant d'issues de grossesses anormales, qu'il soit pris seul ou en association avec d'autres médicaments. Les données suggèrent que lorsque le valproate est pris avec d'autres médicaments contre l'épilepsie, le risque d'issues de grossesses anormales est plus élevé que lorsque le valproate est pris seul.

Le valproate est la substance active présente dans :

Depakine[®], Valproate Sandoz[®], Valproate Mylan[®], Convulex[®], Valproate Retard EG[®]

- Le risque de malformations congénitales est d'environ 10 %, tandis qu'une étude menée chez des enfants d'âge préscolaire ayant été exposés in utero au valproate démontre que jusqu'à 30-40 % d'entre eux présentent un retard du développement précoce, notamment un retard dans l'apprentissage de la marche et/ou de la parole, des capacités intellectuelles diminuées, des compétences linguistiques limitées et des troubles de la mémoire.^{1,2,3,4,5}
- Le quotient intellectuel (QI) mesuré dans le cadre d'une étude menée chez des enfants de 6 ans ayant des antécédents d'exposition au valproate in utero était en moyenne inférieur de 7-10 points à celui d'enfants exposés à d'autres médicaments anti-épileptiques.⁶
- Les données disponibles montrent que les enfants ayant des antécédents d'exposition au valproate in utero sont plus à risque de troubles du spectre autistique (environ trois fois plus) et d'autisme infantile (environ cinq fois plus) que la population générale de l'étude.⁷
- Des données limitées suggèrent que les enfants ayant été exposés au valproate in utero sont probablement plus susceptibles de développer des symptômes de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH).⁸

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation du valproate à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site de l'AFMPS, www.afmps.be.

La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – division Vigilance – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou par email à l'adresse : adversedrugreactions@afmps.be.

Point de contact pour la firme

Vous avez des questions, vous avez besoin d'exemplaires complémentaires de matériels éducatifs ou vous souhaitez notifier des effets indésirables directement à la firme ?

Prenez contact avec:

Sanofi Belgium

Service Informations Médicales
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
☎ : + 32 2 710 54 00
e-mail: info.belgium@sanofi.com

Sanofi Belgium

Service de Pharmacovigilance
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
☎ : + 32 2 710 54 00 (24/7)
e-mail: pharmacovigilance.belgium@sanofi.com

N.V. Sandoz S.A.

Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
☎ : + 32 800 94 368
e-mail: drug.safety_belgium@novartis.com

Le valproate est la substance active présente dans :

Depakine[®], Valproate Sandoz[®], Valproate Mylan[®], Convulex[®], Valproate Retard EG[®]

Mylan BVBA/SPRL

Terhulpesteenweg 6A

B-1560 Hoeilaart

☎: +32 02 658 61 00

e-mail: phv.belgium@mylan.be

G.L. Pharma GmbH

L.-Bartenstein-Straße 1

A-8502 Lannach

☎: +43 3136 82577

e-mail: pv@gl-pharma.at

EG (Eurogenerics) NV/SA

Heizel Esplanade Heysel b 22

B-1020 Bruxelles

☎: +32 2 479 78 78

e-mail: PhVig@eg.be

Le valproate est la substance active présente dans :

Depakine[®], Valproate Sandoz[®], Valproate Mylan[®], Convulex[®], Valproate Retard EG[®]

Annexe

Informations complémentaires sur le programme de prévention de la grossesse

Les informations suivantes concernent les conditions du programme de prévention de la grossesse décrit dans la lettre ci-jointe.

Jeunes filles

- Le valproate ne doit pas être prescrit aux jeunes filles ni aux femmes en âge de procréer, à moins qu'il n'y ait pas de traitement alternatif approprié.
- Le prescripteur doit s'assurer que les parents/soignants des jeunes filles comprennent le besoin de contacter le spécialiste dès que la jeune fille qui utilise le valproate atteint la ménarche.
- Le prescripteur doit s'assurer que les parents/soignants des jeunes filles ayant atteint la ménarche reçoivent une information complète sur les risques de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique, y compris l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés au valproate in utero.
- Chez les patientes ayant atteint la ménarche, le médecin spécialiste prescripteur doit réévaluer annuellement la nécessité du traitement par valproate et envisager des options thérapeutiques alternatives. Si le valproate est le seul traitement approprié, il est indispensable de discuter de la nécessité d'utiliser une contraception efficace ainsi que de toutes les autres conditions du programme de prévention de la grossesse. Tout doit être mis en œuvre pour faire passer les jeunes filles à un traitement alternatif, et ce avant l'âge adulte.

Test de grossesse

Toute grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement par valproate. Le traitement par valproate ne doit pas être instauré chez les femmes en âge de procréer sans l'obtention d'un test de grossesse négatif (test de grossesse plasmatique), confirmé par un professionnel de la santé, afin d'exclure toute utilisation involontaire du produit pendant la grossesse.

Le valproate est la substance active présente dans :

Depakine[®], Valproate Sandoz[®], Valproate Mylan[®], Convulex[®], Valproate Retard EG[®]

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace sans interruption et pendant toute la durée du traitement par valproate. Ces patientes doivent recevoir des informations claires sur la prévention de la grossesse et doivent être référées pour des conseils sur les méthodes de contraception si elles n'utilisent pas une contraception efficace. Au moins une méthode de contraception efficace (de préférence une méthode ne nécessitant pas d'action de la part de l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière, doivent être utilisées. Lors du choix de la méthode de contraception, les situations individuelles doivent être examinées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement et son observance des mesures choisies. Les conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en cas d'aménorrhée.

Évaluation annuelle du traitement par un médecin spécialiste

Le médecin spécialiste doit réévaluer le traitement par valproate au moins une fois par an afin de vérifier s'il constitue toujours le traitement le plus approprié pour la patiente. Le spécialiste doit parler de l'accusé de réception annuel d'information de risques, à l'instauration et à chaque évaluation annuelle, et s'assurer que la patiente en comprend le contenu.

Planification de grossesse

Dans le cas d'une indication d'épilepsie, si une femme envisage une grossesse, un spécialiste expérimenté dans le traitement de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par valproate et envisager d'autres options de traitement. Tout doit être mis en œuvre pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception, et avant l'arrêt de la contraception. Si un changement de traitement est impossible, la patiente devra recevoir des informations supplémentaires sur les risques que le valproate présente pour le fœtus, afin de l'aider à prendre une décision éclairée concernant son projet familial.

Dans le cas d'une indication de troubles bipolaires, si une femme envisage une grossesse, elle doit consulter un spécialiste qui a de l'expérience dans le traitement des troubles bipolaires, arrêter le traitement par valproate et, si nécessaire, passer à un traitement alternatif avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

En cas de grossesse

Le valproate en traitement de troubles bipolaires est contre-indiqué pendant la grossesse. Le valproate en traitement de l'épilepsie est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative de traitement appropriée.

En cas de grossesse chez une femme prenant du valproate, celle-ci doit être immédiatement orientée vers un médecin spécialiste afin de réévaluer le traitement par valproate et d'envisager des options alternatives. Pendant la grossesse, les crises tonico-cloniques et l'état de mal

Le valproate est la substance active présente dans :

Depakine[®], Valproate Sandoz[®], Valproate Mylan[®], Convulex[®], Valproate Retard EG[®]

épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent entraîner des conséquences graves voire fatales pour la mère et le fœtus.

Si une femme enceinte, malgré les risques connus du valproate pendant la grossesse et après examen attentif des traitements alternatifs, doit utiliser le valproate contre l'épilepsie dans des circonstances exceptionnelles, il est recommandé :

- D'utiliser la dose efficace la plus faible et de répartir la dose quotidienne de valproate en plusieurs petites doses à prendre au cours de la journée. L'utilisation d'une formule à libération prolongée peut être préférable à d'autres formules pour le traitement, afin d'éviter des pics élevés des concentrations plasmatiques.

Toutes les patientes dont la grossesse a été exposée au valproate ainsi que leurs partenaires doivent être renvoyés vers un spécialiste ayant une expérience en tératologie, pour évaluation et conseils concernant la grossesse exposée. Un suivi prénatal spécialisé doit être instauré en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations. Des compléments d'acide folique avant la grossesse peuvent réduire le risque de lésions du tube neural, qui peuvent se produire au cours de toutes les grossesses. Cependant, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations congénitales et malformations dues à l'exposition au valproate.

Le pharmacien doit s'assurer que :

- La carte du patient est remise avec chaque délivrance de valproate et que la patiente en comprend le contenu.
- Les informations de sécurité, y compris la nécessité d'une méthode de contraception efficace, sont rappelées à la patiente.
- Il a été conseillé à la patiente de ne pas interrompre son traitement par valproate et de contacter immédiatement son spécialiste en cas de grossesse planifiée ou suspectée.
- Le valproate est délivré dans l'emballage d'origine avec un avertissement sur l'emballage extérieur. En général il faut éviter de retirer le valproate de son emballage, mais dans certains pays, le valproate est retiré de son emballage en pharmacie. Dans les cas où cela ne peut être évité, remettez toujours une copie de la notice, de la carte du patient et de l'emballage extérieur, si disponible.

Le valproate est la substance active présente dans :

Depakine®, ***Valproate Sandoz®***, ***Valproate Mylan®***, ***Convulex®***, ***Valproate Retard EG®***

- 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.

Le valproate est la substance active présente dans :

Depakine[®], Valproate Sandoz[®], Valproate Mylan[®], Convulex[®], Valproate Retard EG[®]