



Les autorités de santé luxembourgeoises ont assorti la mise sur le marché de Depakine® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques au Grand-Duché de Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace de Depakine®. (RMA version modifiée 04/2017)

DEPAKINE® VALPROATE

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

Guide destiné aux professionnels de la santé



Depakine® (valproate) peut provoquer des malformations congénitales et des problèmes du développement précoce de l'enfant lorsque ce médicament est utilisé au cours de la grossesse.

Les femmes qui peuvent devenir enceintes doivent avoir recours à une **méthode efficace de contraception** durant le traitement.

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP (en annexe) avant de prescrire (et/ou de délivrer) Depakine®. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament ».

But de ce matériel (RMA ou Risk Minimisation Activities)

Cette information fait partie du plan de gestion des risques au Grand-Duché de Luxembourg, qui met du matériel d'information à la disposition des professionnels de la santé et des patients. Ces activités additionnelles de minimisation des risques ont pour but une utilisation sûre et efficace de Depakine® et doivent comporter les parties importantes suivantes:

- > **Feuille d'information du patient**
- > **Formulaire d'accusé de réception d'information de risque**
- > **Guide destiné aux professionnels de la santé**
- > **Carte du patient**

INTRODUCTION

Depakine® (valproate) est indiqué pour le traitement de différentes formes d'épilepsie. Pour une description de l'indication détaillée et complète, il est recommandé de lire le résumé des caractéristiques du produit.

Ce guide fait partie des mesures de limitation du risque développées pour Depakine® afin d'informer les personnes qui prescrivent Depakine® des risques liés à l'utilisation de Depakine® pour les femmes qui peuvent être enceintes et pendant la grossesse.

Dans ce guide, vous trouverez des informations actualisées sur le risque de troubles du développement neurologique chez les enfants de femmes ayant pris Depakine® pendant la grossesse, ainsi que sur le risque connu de malformations congénitales chez les bébés qui ont été exposés au produit.

Ce guide doit être utilisé avec le Feuille d'information du patient et le formulaire d'accusé de réception d'information de risque. Le formulaire d'accusé de réception d'information de risque doit être signé par vous et votre patiente.

CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR SUR LES RISQUES DE DEPAKINE® (VALPROATE) CHEZ LES PATIENTES DE SEXE FEMININ

Depakine® contient de l'acide valproïque, une substance active ayant des effets tératogènes connus qui peuvent provoquer des malformations congénitales. Les données disponibles montrent que l'exposition à Depakine® in utero peut être associée à un risque accru de troubles du développement. Ces risques sont brièvement décrits ci-dessous.

1. MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Les données issues d'une méta-analyse (entre autres des registres et recherches sur des cohortes) montrent que 10,73 % des enfants de femmes épileptiques, qui ont été exposés à Depakine® en monothérapie pendant la grossesse, ont des malformations congénitales (IC 95%: 8,16 -13,29). C'est un risque de malformations graves plus élevé que dans la population générale, pour laquelle le risque se situe à environ 2-3 %¹. Les données disponibles indiquent que le risque est dose-dépendant. Le risque est le plus important à doses élevées (plus de 1 g par jour). Une dose seuil, sous laquelle il n'existe aucun risque, ne peut être déterminée d'après les données disponibles.

Les malformations les plus courantes sont des anomalies du tube neural, une dysmorphie faciale, des fentes labiales et palatines, la craniosténose, des anomalies cardiaques, rénales et urogénitales, des anomalies des membres (comprenant l'aplasie bilatérale du radius) et plusieurs anomalies dans différents systèmes de l'organisme.

2. TROUBLES DU DEVELOPPEMENT

Une exposition à Depakine® in utero peut avoir des conséquences néfastes pour le développement mental et physique des enfants exposés. Le risque semble dépendre de la dose, mais une dose seuil sous laquelle il n'existe aucun risque ne peut être établie d'après les données disponibles. On ne sait pas quelle période précise de la grossesse présente un risque pour ces effets et il ne peut être exclu qu'un risque existe tout au long de la grossesse.

La recherche^{2,5} sur des enfants en âge préscolaire, qui ont été exposés à Depakine® in utero, montre que 30-40% d'entre eux présentent un retard du développement, tel que marcher et parler tardivement, des aptitudes intellectuelles plus faibles, des aptitudes linguistiques limitées (parler et comprendre) et des problèmes de mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants en âge scolaire (6 ans) ayant des antécédents d'exposition à Depakine® in utero se situe, en moyenne, à 7-10 points en dessous de celui d'enfants qui ont été exposés à d'autres antiépileptiques⁹. Bien que le rôle des facteurs de confusion (facteurs perturbateurs) ne puisse pas être exclu, il est prouvé que chez les enfants ayant été exposés à Depakine®, le risque de limitation intellectuelle peut être indépendant du QI de la mère.

Il existe peu de données sur l'issue à long terme.

Les données disponibles montrent que les enfants qui ont été exposés à Depakine® in utero présentent un risque plus élevé de trouble du spectre autistique (environ 3 fois plus) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus) que la population générale de recherche⁷.

Des données limitées suggèrent que les enfants qui ont été exposés à Depakine® in utero peuvent présenter un risque accru de développer des symptômes de TDAH (trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité)⁸.

Traitement par Depakine® (*valproate*) de patientes de sexe féminin

A. PREMIÈRE PRESCRIPTION POUR LES FILLES

Après une évaluation médicale, vous envisagez de prescrire Depakine® à votre patiente :

- > Confirmez qu'un traitement par Depakine® est recommandé pour votre patiente (en d'autres termes, que tous les autres traitements ont été essayés sans succès).
- > Discutez des aspects suivants avec votre patiente et les membres de la famille/soignants concernés:
 - o Risques pour la grossesse associés à l'affection sous-jacente;
 - o Risques liés au traitement, notamment les risques liés à Depakine® en cas de grossesse;
 - o La nécessité d'une contraception efficace pour éviter une grossesse non planifiée;
 - o La nécessité d'une évaluation régulière du traitement.
- > Envisagez le moment le plus approprié pour donner des conseils sur une contraception efficace et, si nécessaire, adressez votre patiente à un spécialiste.
- > Assurez-vous que votre patiente/les membres de la famille/les soignants de la patiente ont compris les conséquences possibles en cas de grossesse et qu'ils ont bien compris quels sont les risques.
- > Il existe trois documents pour vous aider :
 - o Un feuillet d'information du patiente (annexe 1), qui résume les informations de sécurité sur les effets tératogènes et souligne les points importants pour le traitement:
 - Lisez ce feuillet. Il pourra peut-être vous aider à fournir les informations adéquates à votre patiente.
 - Donnez-en un exemplaire à votre patiente.
 - o La carte du patient.
 - Donnez-la à votre patiente.
 - o Un formulaire d'accusé de réception d'information de risque pour la patiente:
 - Il doit être signé par la patiente et/ou son représentant légal.
 - La patiente et/ou son représentant légal doivent recevoir un exemplaire.
- > Conservez dans le dossier médical de la patiente:
 - o Un exemplaire signé du formulaire d'accusé de réception d'information de risque destiné à la patiente.
- > Demandez à votre patiente de prendre immédiatement contact avec vous
 - o si elle est enceinte ou pense être enceinte.
- > Planifiez d'évaluer la nécessité du traitement dès que la patiente peut devenir enceinte.

B. FEMMES SUSCEPTIBLES DE DEVENIR ENCEINTES ET QUI NE PRÉVOIENT PAS UNE GROSSESSE

Après une évaluation médicale, vous envisagez de prescrire Depakine® à votre patiente:

- > Confirmez qu'un traitement par Depakine® est recommandé pour votre patiente (en d'autres termes, tous les autres traitements ont été essayés sans succès).
- > Discutez des aspects suivants avec votre patiente:
 - o Risques pour la grossesse associés à l'affection sous-jacente;
 - o Risques liés au traitement, notamment les risques liés à Depakine® en cas de grossesse;
 - o La nécessité d'une contraception efficace pour éviter une grossesse non planifiée;
 - o La nécessité d'une évaluation régulière du traitement.
- > Évaluez si des conseils préconception sont indiqués.
- > Assurez-vous que votre patiente a compris quels sont les risques possibles pour l'enfant en cas d'utilisation de Depakine® pendant la grossesse, qu'elle a bien compris les risques et qu'elle consent à se soumettre aux conditions pour une grossesse.

Les documents suivants sont à votre disposition pour vous assister:

 - o Un feuillet d'information du patient (annexe 1), qui résume les informations de sécurité sur les effets tératogènes et souligne les points importants pour le traitement:
 - Donnez-en un exemplaire à votre patiente.
 - o La carte du patient.
 - Donnez-la à votre patiente.
 - o Un formulaire d'accusé de réception d'information de risque destiné à la patiente (voir annexe 2):
 - Il doit être signé par la patiente.
 - La patiente doit recevoir un exemplaire.
- > Conservez dans le dossier médical de la patiente
 - o Un exemplaire signé du formulaire d'accusé de réception d'information de risque destiné à la patiente
- > Demandez à votre patiente de prendre contact avec vous
 - o si elle est enceinte ou pense être enceinte;
 - o si elle présente des effets secondaires liés à son traitement.

C. FEMMES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE ENCEINTES ET QUI PRÉVOIENT UNE GROSSESSE

- > Rappelez à vos patientes les risques tératogènes et les risques de troubles du développement, qui peuvent être particulièrement invalidants en cas d'utilisation de Depakine[®], mais aussi les risques liés aux crises non traitées.
- > Évaluez à nouveau le rapport bénéfices/risques d'un traitement par Depakine[®]:
 - o Évaluez s'il est possible d'arrêter le traitement ou de passer à un autre traitement.
 - o S'il est décidé de poursuivre le traitement par Depakine[®] après une évaluation attentive des risques et des bénéfices, il est recommandé de diviser la dose quotidienne en plusieurs petites doses à prendre au cours de la journée, à la dose active la plus faible possible. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée peut être préférée à d'autres formes de traitement.
 - o Depakine[®] est associé à des malformations congénitales, en monothérapie et en polythérapie. Les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique avec Depakine[®] soit associée à un plus grand risque de résultats anormaux lors d'une grossesse que Depakine[®] en monothérapie.
 - o Des compléments d'acide folique peuvent diminuer le risque général d'anomalies du tube neural mais, d'après les données disponibles, il semble que l'acide folique ne diminue pas le risque d'anomalies congénitales consécutives à une exposition Depakine[®] in utero.
- > Évaluez l'éventualité d'adresser votre patiente à un spécialiste pour des conseils de préconception.
- > Assurez-vous que votre patiente a compris quels sont les risques possibles pour la grossesse et qu'elle a bien compris quels sont les risques.
 - o La patiente doit recevoir un feuillet d'information destiné à la patiente (annexe 1) qui résume les risques:
 - Donnez-en un exemplaire à votre patiente.
 - o La carte du patient.
 - Donnez-la à votre patiente.
 - o Un formulaire d'accusé de réception d'information de risque destiné à la patiente (voir annexe 2)
 - Il doit être signé par vous et par la patiente.
 - La patiente doit recevoir un exemplaire.
- > Conservez dans le dossier médical de la patiente
 - o Un exemplaire signé du formulaire d'accusé de réception d'information de risque destiné à la patiente.
- > Demandez à votre patiente de contacter son médecin traitant dès qu'elle est enceinte ou pense être enceinte afin de pouvoir suivre sa grossesse de manière appropriée, avec des contrôles prénataux pour détecter des anomalies éventuelles au tube neural ou d'autres malformations.
- > Pour les grossesses durant lesquelles les femmes prennent Depakine[®], il est recommandé de les enregistrer dans les registres des antiépileptiques et grossesse et/ou de rassembler les données au niveau national.

D. FEMMES AVEC GROSSESSE NON PLANIFIÉE

- > Prévoyez une consultation urgente avec votre patiente pour évaluer le traitement le plus vite possible et établir un nouveau rapport bénéfices-risques de Depakine®.
- > Dites-lui de continuer à prendre son traitement jusqu'à ce que vous l'ayez vue, sauf si vous êtes en mesure de lui donner d'autres conseils en fonction de votre estimation de la situation.
 - o S'il est décidé de poursuivre le traitement par Depakine® après une évaluation attentive des risques et des bénéfices, il est recommandé de diviser la dose quotidienne en plusieurs petites doses à prendre au cours de la journée, à la dose active la plus faible possible. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée peut être préférée à d'autres formes de traitement.
 - o Depakine® est associé à des malformations congénitales, en monothérapie et en polythérapie. Les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique avec Depakine® soit associée à un plus grand risque de résultats anormaux lors d'une grossesse que Depakine® en monothérapie.
 - o Des compléments d'acide folique peuvent diminuer le risque général d'anomalies du tube neural mais, d'après les données disponibles, il semble que l'acide folique ne diminue pas le risque d'anomalies congénitales consécutives à une exposition Depakine® in utero.
 - o Assurez-vous que votre patiente:
 - a parfaitement compris quels sont les risques de Depakine® pendant la grossesse;
 - a reçu le feuillet d'information destiné à la patiente (annexe 1).
 - o Assurez-vous que votre patiente a reçu la carte du patient de votre part.
 - o Assurez-vous:
 - que votre patiente a reçu et signé le formulaire d'accusé de réception d'information de risque pour la patiente (voir annexe 2);
 - qu'un exemplaire signé du formulaire d'accusé de réception d'information de risque pour la patiente est conservé dans le dossier médical de celle-ci.
- > Commencez un suivi prénatal spécialisé pour détecter la présence éventuelle d'anomalies au tube neural ou d'autres malformations.
- > Pour les grossesses durant lesquelles les femmes prennent Depakine®, il est recommandé de les enregistrer dans les registres des antiépileptiques et grossesse et/ou de rassembler les données au niveau national.

Notification des effets indésirables

Tout effet indésirable apparaissant chez un patient doit être rapporté, selon la réglementation en vigueur à la Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 - Luxembourg
Secrétariat : Tél. : (+352) 247-85592 / 96
N° direct : Tél. : (+352) 247-85594 / 93 Fax : (+352) 24795593

Résumé

A. PREMIERE PRESCRIPTION POUR LES FILLES

1. Expliquez quels sont les risques possibles de la maladie elle-même pour l'enfant à naître et les risques de l'utilisation de Depakine® pendant la grossesse
2. Évaluez la nécessité d'un traitement par Depakine® pour votre patiente
3. Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace dès que c'est justifié
4. Assurez-vous que votre patiente a reçu le feuillet d'information du patient et la carte du patient et qu'elle a signé le formulaire d'accusé de réception d'information de risque pour la patiente
5. Veillez à ce qu'un exemplaire signé du formulaire d'accusé de réception d'information de risque pour la patiente soit conservé dans le dossier médical de celle-ci
6. Le cas échéant, dites à votre patiente de prendre immédiatement contact avec vous si elle est enceinte ou pense être enceinte.

B. FEMMES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE ENCEINTES ET QUI NE PRÉVOIENT PAS UNE GROSSESSE

1. Expliquez quels sont les risques possibles du traitement et d'une maladie non traitée pour l'enfant à naître
2. Évaluez la nécessité d'un traitement par Depakine® pour votre patiente
3. Informez votre patiente de la nécessité de l'utilisation d'une contraception efficace
4. Assurez-vous que votre patiente a reçu le feuillet d'information du patient et la carte du patient et qu'elle a signé le formulaire d'accusé de réception d'information de risque pour la patiente
5. Veillez à ce qu'un exemplaire signé du formulaire d'accusé de réception d'information de risque pour la patiente soit conservé dans le dossier médical de celle-ci
6. Dites à votre patiente de prendre immédiatement contact avec vous si elle est enceinte ou pense être enceinte.

C. FEMMES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE ENCEINTES ET QUI PRÉVOIENT UNE GROSSESSE

1. Expliquez quels sont les risques possibles de la maladie elle-même pour l'enfant à naître, indépendamment des risques de Depakine®.
2. Etablissez un nouveau rapport bénéfices/risques du traitement de la patiente
3. Ajustez le traitement actuel
4. Dites à votre patiente de prendre contact avec vous si elle est enceinte ou pense être enceinte
5. Assurez-vous que votre patiente a reçu le feuillet d'information du patient et la carte du patient et qu'elle a signé le formulaire d'accusé de réception d'information de risque pour la patiente
6. Veillez à ce qu'un exemplaire signé du formulaire d'accusé de réception d'information de risque pour la patiente soit conservé dans le dossier médical de celle-ci

D. FEMMES AVEC GROSSESSE NON PLANIFIÉE

1. Dites-lui de continuer à prendre son traitement jusqu'à ce que vous l'ayez vue
2. Planifiez une consultation urgente
3. Etablissez un nouveau rapport bénéfices/risques de son traitement
4. Veillez à ce que votre patiente ait parfaitement compris quels sont les risques de Depakine® pendant la grossesse
5. Assurez-vous que votre patiente a reçu le feuillet d'information du patient et la carte du patient et qu'elle a signé le formulaire d'accusé de réception d'information de risque pour la patiente
6. Veillez à ce qu'un exemplaire signé du formulaire d'accusé de réception d'information de risque pour la patiente soit conservé dans le dossier médical de celle-ci.

Références

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. 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. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
3. Cummings 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 S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
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 Mar;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 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
9. Meador K et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3): 244-252

Si vous souhaitez recevoir une version imprimée du matériel, vous devez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation.

Sanofi Belgium au numéro de téléphone **02 710 54 00**
ou par e-mail à pharmacovigilance.belgium@sanofi.com

Annexes

1. Feuillelet d'information du patiente
2. Formulaire d'accusé de réception d'information de risque
3. Carte du patient

