

9-12-2014

Communication directe aux professionnels de la santé

Médicaments contenant du valproate : risque d'issues de grossesse anormales

Cher Professionnel de la Santé,

Cette lettre vous est envoyée en accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps) afin de vous faire part de nouvelles informations importantes et des mises en garde renforcées associées à la sécurité des médicaments contenant du valproate (valproate sodique, acide valproïque, valproate semi sodique et valpromide), suite à l'achèvement d'une réévaluation effectuée à l'échelon européen.

Résumé

- **Les enfants exposés au valproate in utéro présentent des risques élevés de troubles du développement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de malformations congénitales (approximativement 10 % des cas).**
- **Le valproate ne peut pas être prescrit aux enfants de sexe féminin, aux adolescents de sexe féminin, aux femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf si les autres traitements administrés s'avèrent inefficaces ou ne sont pas tolérés.**
- **Un traitement au valproate doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou des troubles bipolaires.**
- **Évaluez soigneusement les avantages du traitement à base de valproate par rapport aux risques lorsque vous le prescrivez pour la première fois, lors de visites de routine dans le cadre du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint l'âge de la puberté et lorsqu'une femme envisage une grossesse, ou se retrouve enceinte.**
- **Vous devez veiller à ce que chaque patiente soit informée, et comprenne :**
 - **les risques associés à l'utilisation des médicaments contenant du valproate durant la grossesse;**
 - **la nécessité d'utiliser un moyen de contraception efficace;**
 - **la nécessité de se rendre régulièrement aux visites de contrôle durant le traitement;**
 - **la nécessité de consulter rapidement son médecin en cas de désir de grossesse ou de grossesse effective.**

Informations complémentaires de sécurité et recommandations

Risque d'issues de grossesse anormales

Le valproate est associé à un risque dose-dépendant d'issues de grossesse anormales, qu'il soit pris en monothérapie ou en combinaison avec d'autres médicaments. Des données suggèrent que lorsque le

valproate est pris dans le cadre du traitement de l'épilepsie en association avec d'autres médicaments, le risque d'issues de grossesse anormales est plus élevé qu'en monothérapie.

- Le risque de malformations congénitales est d'environ 10 % alors que des études menées sur des enfants d'âge préscolaire exposés au valproate in utero révèlent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux souffrent de retards dans les premières phases de développement telles que la parole et/ou la marche, présentent des capacités intellectuelles diminuées, des difficultés d'élocution et de langage, ainsi que des troubles de la mémoire.^{1, 2, 3, 4, 5}
- Une étude visant à mesurer le quotient intellectuel (QI) des enfants de 6 ans ayant été exposés au valproate in utero a révélé un QI moyen de 7 à 10 points inférieur à celui d'enfants exposés à d'autres antiépileptiques.⁶
- Des données disponibles indiquent que les enfants exposés au valproate in utero présentent davantage de risques de développer un trouble dans le spectre autistique (approximativement trois fois plus de risques) et un autisme infantile (approximativement cinq fois plus de risque), comparés à la population générale étudiée.
- Des données limitées suggèrent que les enfants exposés au valproate in utero peuvent être plus susceptibles de développer des symptômes traduisant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDA/H : attention deficit/hyperactivity disorder)^{7, 8, 9}.

Compte tenu de ces risques, le valproate indiqué pour le traitement de l'épilepsie ou des troubles bipolaires ne peut pas être pris durant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas de nécessité clairement établie, à savoir dans des cas où d'autres traitements s'avèrent inefficaces ou ne sont pas tolérés.

Évaluez soigneusement les avantages du traitement à base de valproate par rapport aux risques lorsque vous le prescrivez pour la première fois, lors de visites de routine dans le cadre du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint l'âge de la puberté et lorsqu'une femme envisage une grossesse, ou se retrouve enceinte.

Si vous décidez de prescrire du valproate à une femme en âge de procréer, elle doit utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement et être formellement informée des risques pour l'enfant à naître si elle devait se retrouver enceinte durant le traitement par valproate.

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 6 years. *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

Traitement durant la grossesse

Si une femme souffrant d'épilepsie ou de troubles bipolaires et suivant un traitement à base de valproate envisage une grossesse ou se retrouve enceinte, des traitements alternatifs doivent être envisagés.

Si le traitement à base de valproate se poursuit durant la grossesse :

- Il est recommandé d'utiliser la dose efficace la plus faible et de fractionner la dose quotidienne en plusieurs petites doses à ingérer en cours de journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée peut être préférable à d'autres formes de traitement ;
- Commencez une surveillance prénatale spécialisée afin de suivre le développement de l'enfant à naître, et notamment de détecter l'éventualité d'une anomalie du tube neural et d'autres malformations.
- La prise de suppléments de folate avant la grossesse peut réduire le risque d'anomalies du tube neural rencontré dans toutes les grossesses. Cependant, les éléments de preuve disponibles ne suggèrent pas qu'il empêche les anomalies congénitales ou les malformations dues à une exposition au valproate.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice seront mis à jour afin de refléter notre compréhension actuelle des preuves disponibles et d'apporter le maximum de clarté possible.

Du matériel éducationnel sera mis à la disposition des professionnels de la santé ainsi que des patients, afin de les informer sur les risques associés au valproate chez les enfants de sexe féminin, les femmes en âge de procréer ainsi que chez les femmes enceintes.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de valproate sodique, acide valproïque, valproate semi sodique ou valpromide au Centre Belge de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (CBPH) de l'afmps. La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la «fiche jaune papier» disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse Afmps – CBPH – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/524.80.01, ou encore par email à : adversedrugreactions@afmps.be.

Les effets indésirables peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de:

Eurogenerics par tél. au 02 479 78 78 ou par e-mail à Phvig@eurogenerics.be

Mylan par tél. au 02 658 61 00 ou par e-mail à phv.belgium@mylan.be

N.V. Sandoz S.A. par tél. au 0800 94 368 ou par e-mail à drug.safety_belgium@novartis.com

Sanofi Belgium par tél. au 02 710 54 00 ou par e-mail à pharmacovigilance.belgium@sanofi.com

Takeda Belgium par tél. au 02 464 07 17 (lun-ven 8-17u) et au 02 464 06 11 (en dehors des heures de bureau) ou par e-mail à DSO-BE@takeda.com

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

Demande d'informations complémentaires

Si vous souhaitez recevoir des informations complémentaires, veuillez contacter le service d'information médicale des laboratoires pharmaceutiques responsables.

Sanofi Belgium

Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Belgique

- Depakine 300 mg/5 mL, sirop
- Depakine 300 mg/mL, solution buvable
- Depakine Chrono 300 mg, comprimés à libération prolongée
- Depakine Chrono 500 mg, comprimés à libération prolongée
- Depakine Enteric 150 mg, comprimés gastro-résistants
- Depakine Enteric 300 mg, comprimés gastro-résistants
- Depakine Enteric 500 mg, comprimés gastro-résistants
- Depakine IV 400 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Eurogenerics

Heizel Esplanade b 22
1020 Brussel
Belgique

- Valproate Retard EG 300 mg, comprimés à libération prolongée
- Valproate Retard EG 500 mg, comprimés à libération prolongée

Mylan

Terhulpesteenweg 6A,
1560 Hoeilaart
Belgique

- Valproate Mylan 100 mg/mL, solution injectable
- Valproate Retard Mylan 300 mg, comprimés à libération prolongée
- Valproate Retard Mylan 500 mg, comprimés à libération prolongée

N.V. Sandoz S.A.

Medialaan 40
1800 Vilvoorde
Belgique

- Valproate Sandoz 300 mg, comprimés à libération prolongée
- Valproate Sandoz 500 mg, comprimés à libération prolongée

Takeda Belgium

Chaussée de Gand 615
1080 Bruxelles
Belgique

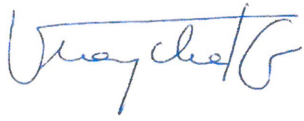
- Convulex 300 mg, gélules gastro-résistants
- Convulex 500 mg, gélules gastro-résistants

Information transmise sous l'autorité de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé en collaboration avec les titulaires d'autorisation de mise sur le marché.

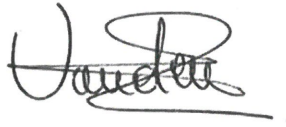
Annexes

Annexe 1 : Sections pertinentes concernant les Informations sur le produit ayant fait l'objet d'une révision

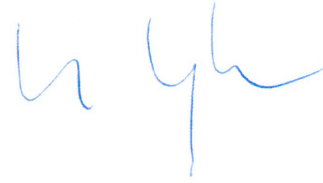
Les textes complets du RCP et de la notice actuellement approuvés peuvent être consultés sur le site internet www.afmps.be, rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament ». Ces textes peuvent également être obtenus sur demande.



Koen Vranckx,
Responsible Pharmacist
Sanofi Belgium



Kristl Vandenbussche
Pharmaceutical Affairs Director
Eurogenerics



Pieter Vancaeneghem
Head Pharmaceutical Affairs
N.V. Sandoz S.A.



Krisitina De Turck
Local Head of Drug Safety
Mylan



Johan Imschoot
Medical Director
Takeda Belgium