



Juin 2015

Lettre aux professionnels de santé

Valproate et dérivés : risque d'issues anormales de grossesse - Nouvelles conditions de prescription et de délivrance et mise à disposition de documents de minimisation du risque

Information destinée aux médecins généralistes, gynécologues, gynécologues-obstétriciens.

Madame, Monsieur, Chère consœur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA), et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de Valproate et dérivés (Valproate de sodium, acide valproïque, divalproate de sodium, valpromide) souhaitent vous faire part des nouvelles conditions de prescription et de délivrance et de la mise à disposition de documents de minimisation du risque suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice / risque de ces spécialités.

Résumé

- Le valproate (et dérivés) est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment également que les enfants exposés *in utero* présentent un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40 % des cas) ;
- En conséquence, le valproate ne doit plus être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses ;
- Chez ces patientes :
 - la prescription initiale est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie selon l'indication ; elle nécessite en outre l'information des patientes et le recueil d'un accord de soins ;
 - le renouvellement n'est pas restreint et peut donc être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
 - le rapport bénéfice/risque du traitement devra être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse ;
- La prescription par un spécialiste et le recueil de l'accord de soins sont obligatoires pour toute délivrance du médicament dès à présent pour les nouvelles patientes et au plus tard le 31 décembre 2015 pour les patientes actuellement traitées ;
- Les patientes en âge de procréer ou susceptibles de l'être un jour et actuellement traitées par valproate doivent donc consulter un médecin spécialiste au plus tôt, afin qu'il réévalue la nécessité du traitement et qu'il leur fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement ;
- Un guide (à destination des médecins prescripteurs) et une brochure (à destination des patientes) sont diffusés afin d'apporter des informations détaillées sur les risques liés au valproate.

Informations complémentaires

Les risques associés à l'utilisation de valproate chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes ont été rappelés dans une lettre aux professionnels de santé diffusée en décembre 2014 qui faisait suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ces spécialités.

Prise en charge de vos patientes traitées par valproate compte tenu de ces nouvelles conditions de prescription et de délivrance :

- orientez votre patiente vers un médecin spécialiste (en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie selon l'indication) au plus tôt, afin qu'il réévalue la nécessité d'un traitement par valproate, et qu'il lui fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement (spécimen joint à ce courrier) ;
- remettez à votre patiente et/ou à son représentant la brochure d'information si elle n'est pas déjà en sa possession : elle résume les informations sur le risque pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique ;
- vérifiez que votre patiente, si elle est en âge de procréer, utilise une contraception efficace ; si ce n'est pas le cas, donnez-lui des conseils sur les méthodes de contraception efficaces ou adressez-la à un autre professionnel de santé si nécessaire.

Un **guide d'information (joint à ce courrier)** vous apportera des informations actualisées sur le risque de troubles neurodéveloppementaux constatés chez les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse.

Vous pourrez commander des exemplaires supplémentaires de ces éléments en contactant les laboratoires concernés (voir tableau ci-dessous). Ces documents sont également téléchargeables sur les sites des laboratoires concernés, sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>) et sur celui de la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

| Dénomination | Titulaire / exploitant |
|---|---|
| DEPAKOTE 250 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAMIDE 300 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKINE 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie IV DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable LP MICROPAKINE LP 100 mg, LP 250 mg, LP 500 mg, LP 750 mg, LP 1000 mg, granulés LP en sachet-dose VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg/ml, solution buvable VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée | SANOFI-AVENTIS France Information médicale et pharmacovigilance Tél métropole : 0 800 394 000 DROM-COM 0 800 626 626 |
| VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée | BIOGARAN Tél : 0811 907 917 |
| VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable | Laboratoire AGUETTANT Tél : 0800 749 974 |
| VALPROATE DE SODIUM TEVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée | TEVA Santé Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0 800 51 34 11 |
| VALPROATE DE SODIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée | SANDOZ, Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 0800 455 799 |
| VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM ARROW 200mg/ml, solution buvable | ARROW, Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 04 72 71 63 97 |
| VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée | EG LABO, Pharmacovigilance et Information médicale Tél : 01 46 94 86 86 |
| VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée | MYLAN S.A.S, Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 0810 12 35 50 |

Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Nous vous remercions de prendre en compte cette information.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>