



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

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 spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie (expérimentés dans la prise en charge de l'épilepsie).*

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.

#### En cas de prescription (seule option thérapeutique), en tant que prescripteur initial, respectez les points suivants :

- les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement ;
- une information complète doit être délivrée à la patiente et/ou à son représentant légal, en s'assurant qu'ils ont bien compris les risques associés au valproate pendant la grossesse et les risques associés à la pathologie avant la signature de l'accord de soins ;
- la brochure d'information à l'attention de la patiente doit être remise et l'accord de soins signé.

Pour vous accompagner dans cette démarche, vous trouverez ci-joints les documents suivants :

- Un **guide d'information** qui 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 ;
- **5 formulaires d'accord de soins** : un accord de soins devra être signé par vous et vos patientes (filles, adolescentes, femmes en âge de procréer, femmes enceintes) et/ou leurs représentants, avant toute prescription annuelle d'une spécialité à base de valproate et dérivés ;
- **5 brochures d'information** à remettre à votre patiente et/ou à son représentant : elle résume les informations sur le risque pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique.

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>