

AVIS DE LA COMMISSION

16 octobre 2002

**MICROPAKINE L.P 0,33g/g, granulés à libération prolongée**

**Tube de 15g avec les pistons de 50-100-150-200mg**

**Tube de 45g avec les pistons de 500-600-750-850-1000mg**

**Tube de 45g avec les pistons de 50-150-200-250-350mg**

**SANOFI SYNTHELABO FRANCE**

Acide valproïque  
Valproate de sodium

Liste II

Date de l'AMM (nationale): 22 juillet 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Acide valproïque  
Valproate de sodium

### 1.2. Originalité

Forme granulés à libération prolongée utilisable notamment pour le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans.

### 1.3. Indications :

#### Chez l'adulte :

Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :

- traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques ; syndrome de Lennox-Gastaut.
- traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

#### Chez l'enfant :

Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :

- traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques ; syndrome de Lennox-Gastaut.
- traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.
- prévention des convulsions fébriles à l'occasion d'une fièvre lorsque la prévention est jugée nécessaire ou en présence de facteurs de risque de récurrence.

### 1.4. Posologie

MICROPAKINE est une forme pharmaceutique particulièrement adaptée à l'enfant (quand il est capable d'avaler des aliments mous) et à l'adulte ayant des problèmes de déglutition.

MICROPAKINE est une formulation à libération prolongée de DEPAKINE qui réduit les pics de concentration plasmatique et assure des concentrations plasmatiques plus régulières dans le nycthémère.

La posologie quotidienne initiale est habituellement de 10-15 mg/kg, puis les doses sont augmentées jusqu'à la posologie optimale.

La posologie moyenne est de 20 à 30 mg/kg par jour. Cependant, quand le contrôle des crises n'est pas obtenu à cette posologie, la dose peut être augmentée et les patients doivent être étroitement suivis.

Chez le nourrisson et l'enfant, la posologie usuelle est de 30 mg/kg par jour.

Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg par jour.

Chez la personne âgée, la posologie doit être déterminée en fonction du contrôle des crises.

La posologie quotidienne doit être établie en fonction de l'âge et du poids corporel ; cependant, la large variabilité inter individuelle au valproate doit être prise en compte.

Il n'a pas été établi une bonne corrélation entre la dose journalière, les concentrations sériques et l'effet thérapeutique : la posologie doit être déterminée essentiellement en fonction de la réponse clinique.

La détermination des taux plasmatiques d'acide valproïque peut être considérée en plus du suivi clinique quand le contrôle des crises n'est pas obtenu ou quand des effets indésirables sont suspectés. La fourchette d'efficacité thérapeutique est habituellement comprise entre 40 et 100 mg/l (300 à 700 µmol/l).

#### Mode d'administration

Voie orale.

La dose quotidienne est à administrer en 1 ou 2 prises.

### **1.5. Propriétés pharmacocinétiques**

Comparativement aux formes à libération immédiate de valproate, MICROPAKINE se caractérise, à dose équivalente par :

- une absorption prolongée ;
- une biodisponibilité similaire ;
- une concentration plasmatique maximale atteinte environ 7 heures après la prise ;
- des concentrations maximales (C<sub>max</sub>) plasmatiques totales et libres moins élevées (C<sub>max</sub> abaissées de 25 % environ mais relativement stables en plateau, entre la 4<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> heure) ; cet écrêtement des pics permet d'obtenir des concentrations d'acide valproïque plus régulières et réparties de façon plus homogène dans le nyctémère : après administration biquotidienne d'une même dose, l'amplitude des fluctuations plasmatiques est réduite de moitié ;
- une corrélation entre la dose et la concentration plasmatique (totale et libre) plus linéaire.

Le profil pharmacocinétique n'est pas modifié par la prise de nourriture.

## **2. MEDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1. Classement ATC (2002)**

|    |   |                      |
|----|---|----------------------|
| N  | : | Système nerveux      |
| 03 | : | Antiépileptiques     |
| A  | : | Antiépileptiques     |
| G  | : | Dérivés d'acide gras |
| 01 | : | Acide valproïque     |

## **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

### **2.2.1 Médicaments de comparaison**

- Autres spécialités à base de valproate de sodium :
- Groupe générique valproate de sodium 200mg cp gastro-résistant :  
DEPAKINE 200mg comprimé gastro-résistants Boîte de 40  
et son générique
- Groupe générique valproate de sodium 500mg cp gastro-résistant :  
DEPAKINE 500mg comprimé gastro-résistant Boîte de 40  
et son générique
- Groupe générique valproate de sodium 200mg/ml :  
DEPAKINE 200mg/ml, solution buvable Flacon de 40ml et son générique
- Spécialités essentiellement similaires :  
VALPROATE DE SODIUM GENEVAR 200mg cp gastrorésistant B60  
VALPROATE DE SODIUM GENEVAR 500mg cp gastrorésistant B60  
(non commercialisés)
- DEPAKINE CHRONO 500mg comprimé pelliculé sécable LP Boîte de 30  
(à partir de 6 ans)
- DEPAKINE sirop Flacon de 150ml (nourrisson et enfant)

### **2.3. Evaluation concurrentielle**

- le premier en nombre de journées de traitement :  
DEPAKINE CHRONO 500mg (valproate de sodium)
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux:  
La spécialité ne peut être précisée du fait des variations de posologie inter et intra-individuelles au cours de la maladie.
- les derniers inscrits : (JO 04/12/1999)  
VALPROATE DE SODIUM IREX 200mg, comprimé enrobé B40  
VALPROATE DE SODIUM IREX 500mg, comprimé enrobé B40  
VALPROATE DE SODIUM IREX 20% solution buvable Flacon de 40ml

### **2.4. Médicaments à même visée thérapeutique**

Toutes les spécialités antiépileptiques.

### **3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES**

Seule une étude de bioéquivalence MICROPAKINE versus DEPAKINE CHRONO est présentée .

### **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

#### **4.1. Service médical rendu**

Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves.  
Le rapport efficacité/ effets indésirables de cette spécialité est important.

Il s'agit d'un traitement préventif de première intention.  
Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

MICROPAKINE 0,33 LP est un complément de gamme justifié (ASMR de niveau IV) utile notamment chez l'enfant de moins de 6 ans.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

MICROPAKINE LP est un traitement de première intention.

Une surveillance biologique, particulièrement chez les jeunes enfants, des fonctions hépatiques doit être réalisée en début et pendant les 6 premiers mois de traitement.  
Chez l'enfant de moins de 3 ans, il est conseillé de n'utiliser le valproate de sodium qu'en monothérapie, après avoir évalué l'intérêt thérapeutique par rapport au risque d'hépatopathie et de pancréatite.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de MICROPAKINE est représentée par l'ensemble des patients épileptiques soit entre 350 000 et 450 000 patients.

La population des enfants de moins de 6 ans ayant une épilepsie est estimée entre 10 000 et 20 000 patients.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

- 4.5.1 Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et à la posologie de l'AMM. .
- 4.5.2 Conditionnement : adapté aux variabilités des posologies en fonction des patients.
- 4.5.3 Taux de remboursement : 65%