



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mars 2016

divalproate de sodium

DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant

B/30 (CIP : 34009 348 762 3 3)

DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant

B/90 (CIP : 34009 354 442 7 1)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS

Code ATC	N03AG01 (antiépileptique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« <u>Chez l'adulte</u> : traitements des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au divalproate de sodium lors de l'épisode aigu. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 22/07/1985 (procédure nationale) Rectificatifs : 15/11/2011, 26/06/2013, 05/02/2015, 17/04/2015, 7/08/2015.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli. Pour enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : prescription initiale annuelle réservée spécialistes et services psychiatrie. Renouvellement non restreint.	
Classification ATC	N	Système nerveux
	N03	Antiépileptique
	N03A	Antiépileptique
	N03AG	Dérivés d'acide gras
	N03AG01	Acide valproïque

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 29/06/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21/09/2011, la Commission a considéré que le SMR de DEPAKOTE était important dans l'indication de l'AMM.

En octobre 2014, en raison de la persistance de cas de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate et dérivés, l'EMA a procédé à la réévaluation des spécialités concernées, dont DEPAKOTE¹. Suite à cette réévaluation, plusieurs mesures de minimisation des risques ont été adoptées et sont détaillées dans le présent avis (cf. paragraphe 04.2).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Chez l'adulte :

Traitements des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au divalproate de sodium lors de l'épisode aigu. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

¹ Assessment report EMEA/H/A-31/1387 09/10/2014

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Risque d'issues anormales de la grossesse

Le valproate et ses dérivés dont le divalproate de sodium, sont des agents hautement tératogènes. Ils exposent à un risque élevé de malformations congénitales (jusqu'à 10% des cas), connu dès le début des années 1980, avec notamment des anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida). Depuis les années 2000, il a été imputé à l'exposition *in utero* au valproate et dérivés, un risque de troubles neuro développementaux (jusqu'à 40% des cas) caractérisés par des capacités intellectuelles diminuées. Enfin, plus récemment, il a également été établi que leur utilisation augmente sensiblement le risque d'autisme infantile et de syndromes appartenant au spectre de l'autisme chez les enfants exposés *in utero*.

Des mises en garde et précautions d'emploi alertant sur ces risques tératogènes ont à partir de 2006 été progressivement intégrées dans le RCP et notice des spécialités concernées. Cependant, malgré ces mesures de minimisation des risques, le nombre d'enfants exposés *in utero* au valproate et dérivés n'a pas diminué. En conséquence, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de valproate et dérivés chez les enfants de sexe féminin, les femmes en âge de procréer ou enceintes a été initiée en octobre 2013 par l'agence européenne (EMA)¹. A la suite de cette procédure, terminée en octobre 2014, plusieurs mesures de minimisation de ces risques ont été mises en place :

- tout d'abord, il est désormais préconisé de ne traiter les enfants et adolescents de sexe féminin, les femmes en âge de procréer ou enceintes par du valproate ou dérivés uniquement lorsque les alternatives thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées ;
- des mises en gardes supplémentaires ont été implémentées dans le RCP (cf. tableau face/face en annexe) ;
- la prescription initiale annuelle dans les populations concernées a été restreinte aux spécialistes en psychiatrie ou neurologie (cf. paragraphe 01) ;
- la prescription et la délivrance ne peuvent se faire qu'après avoir recueilli auprès de la patiente un accord de soin informant du risque tératogène du valproate et de ses dérivés ;
- un guide d'information relatif à ces nouvelles conditions de prescription a été adressé aux prescripteurs accompagné de brochures d'information à l'attention des patientes (et/ou de leur représentant légal) ;
- les articles de conditionnement (étuis) ont été modifiés pour afficher la mention « DEPAKOTE + GROSSESSE = RISQUE. En cas de grossesse prévue ou en cours, consultez impérativement votre médecin. Lire attentivement la notice avant utilisation » ;
- enfin, trois lettres d'information ont été adressées aux professionnels de santé concernés (décembre 2014, juin 2015 et novembre 2015) ;

Afin d'évaluer l'impact de ces nouvelles mesures de minimisation des risques, l'EMA a demandé la mise en place d'une étude d'utilisation des spécialités à base de valproate et dérivés aux laboratoires concernés. De plus, une enquête nationale de suivi devant évaluer le bon usage de ces spécialités et le respect des nouvelles conditions de prescription et délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés, est en cours à l'initiative de l'ANSM.

Plus récemment, l'ANSM a proposé la mise en place d'une campagne d'information ciblée des prescripteurs et des patientes exposées, en parallèle des nouvelles mesures de minimisation des risques.

04.3 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/02/2009 au 31/01/2012).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » (cf. tableau face/face en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités lorsqu'elles sont utilisées dans le cadre de leur AMM.

04.4 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), DEPAKOTE a fait l'objet de 528 022 prescriptions (199 998 prescriptions de DEPAKOTE 250 mg et 328 025 prescriptions de DEPAKOTE 500 mg). DEPAKOTE est majoritairement prescrit dans les troubles affectifs bipolaires (59% des prescriptions).

04.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les troubles bipolaires et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2 3 4}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/09/2011, la place de DEPAKOTE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La Commission rappelle que, conformément à l'AMM, DEPAKOTE doit uniquement être utilisé en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. Par ailleurs, comme pour toutes les spécialités à base de valproate et de ses dérivés, son utilisation ne doit être envisagée que lorsque les alternatives thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées chez les enfants et adolescents de sexe féminin, les femmes en âge de procréer ou enceintes.

Lorsque l'utilisation de DEPAKOTE ne peut être évitée chez une femme en âge de procréer, l'utilisation d'une contraception efficace est indispensable. Le désir de grossesse doit être régulièrement discuté et anticipé afin d'instaurer une alternative thérapeutique efficace. Chez la femme enceinte ou envisageant une grossesse, il est préconisé l'utilisation d'un autre thymorégulateur, de préférence la lamotrigine, ou d'un antipsychotique. Les données d'utilisation de ces spécialités pendant la grossesse sont en effet nombreuses, et sont, à ce jour, rassurantes⁵.

² NICE clinical guideline. Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. Issued in September 2014, last modified in April 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/resources/guidance-bipolar-disorder-the-assessment-and-management-of-bipolar-disorder-in-adults-children-and-young-people-in-primary-and-secondary-care-pdf>.

³ HAS - Guide ALD. Troubles bipolaires. Mai 2009. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23_gm_troubles_bipolaires_web.pdf. Consulté le 10 avril 2015

⁴ Yatham LN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013; 15:1-44.

⁵ <http://lecrat.fr/> site consulté le 04/03/2016

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21/09/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visé curative et préventive.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DEPAKOTE reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

▮ Autres demandes

La Commission alerte le prescripteur sur le risque important de malformations congénitales mais également de troubles neuro développementaux et de syndromes apparentés à l'autisme chez les enfants exposés *in utero* au valproate et à ses dérivés. Afin d'éviter toute grossesse chez une femme traitée par valproate ou dérivés, la Commission insiste sur la nécessité du respect des mesures de prévention de la survenue d'une grossesse.

ANNEXE :

Les ajouts sont identifiés en caractères surlignés et les suppressions en caractères ~~barrés~~. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

RCP du 08.06.2010	RCP du 07.08.2015
	▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.
4.1. Indications thérapeutiques Chez l'adulte : Traitements des épisodes maniaques chez les patients souffrant de trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu en aigu au traitement de cet épisode.	4.1. Indications thérapeutiques Chez l'adulte Traitements des épisodes maniaques <u>du</u> trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement <u>après</u> l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au divalproate de sodium lors de l'épisode aigu.
4.2 Posologie et mode d'administration Mode d'administration : Voie orale. Posologie : – Chez l'adulte : La posologie initiale recommandée est de 750 mg par jour à répartir en 2 à 3 prises de préférence au cours des repas. La posologie sera ensuite augmentée de façon progressive par paliers tous les jours, voire tous les deux jours, pour atteindre la dose minimale efficace en une semaine environ ; répartir en 2 à 3 prises par jour, de préférence au cours des repas. En raison de la variabilité interindividuelle importante, une surveillance clinique est nécessaire lors de la progression posologique (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). La posologie quotidienne se situe habituellement entre 1000 et 2000 mg. La dose maximale ne devra pas excéder 2500 mg par jour (cf. Propriétés pharmacodynamiques). Une réévaluation du bénéfice-risque du traitement devra être réalisée à intervalle régulier.	4.2 Posologie et mode d'administration Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : Le traitement par DEPAKOTE doit être débuté et surveillé par un médecin spécialiste du trouble bipolaire. Le traitement doit être instauré uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements (voir rubriques 4.4 et 4.6) et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement. DEPAKOTE doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace. La dose journalière peut être répartie en 2 prises minimum. Mode d'administration : Voie orale. Posologie Episodes maniaques du trouble bipolaire : <u>Chez les adultes :</u> La posologie quotidienne sera établie et contrôlée individuellement par le médecin. La posologie initiale recommandée est de 750 mg par jour. De plus, dans les essais cliniques, une dose initiale de 20 mg/kg de divalproate de sodium a aussi montré un profil de tolérance satisfaisant. La posologie sera ensuite augmentée aussi rapidement que possible, pour atteindre la dose minimale efficace. La posologie quotidienne doit être adaptée à la réponse clinique de chaque patient pour établir la dose individuelle minimale efficace. La posologie moyenne se situe habituellement entre 1000 et 2000 mg de divalproate de sodium par jour.

RCP du 08.06.2010	RCP du 07.08.2015
(...)	Les patients recevant des doses supérieures à 45 mg/kg/j doivent être surveillés attentivement. La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque du trouble bipolaire doit être adaptée individuellement en utilisant la dose minimale efficace. (...)
4.3. Contre-indications · Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide, ou à l'un des constituants du médicament. · Hépatite aiguë. · Hépatite chronique. · Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse. · Porphyrisme hépatique. · Association à la méfloquine, au millepertuis (voir rubrique 4.5).	4.3. Contre-indications · Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide, ou à l'un des constituants du médicament. · Hépatite aiguë. · Hépatite chronique. · Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse. · Porphyrisme hépatique. · Le valproate est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles mitochondriaux connus, causés par des mutations du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié à la POLG (voir rubrique 4.4). · Association à la méfloquine, au millepertuis (voir rubrique 4.5).
4.4 Mises en garde et précautions d'emploi Mises en garde [...]	4.4 Mises en garde et précautions d'emploi Mises en garde [...] <u>Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes</u> DEPAKOTE ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses en raison de son potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero au valproate. Le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté, et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de procréer, traitée par DEPAKOTE, envisage une grossesse ou en cas de grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation de DEPAKOTE pendant la grossesse (voir rubrique 4.6). Le médecin doit s'assurer que la patiente a reçu une information complète sur les risques, à l'aide de documents tels que la brochure d'information patiente

RCP du 08.06.2010	RCP du 07.08.2015
[...] Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de signes d'idées et de comportements suicidaires.	pour l'aider à comprendre les risques et a dûment complété et signé le formulaire d'accord de soins. Le médecin doit notamment s'assurer que la patiente a bien compris : - la nature et l'importance des risques d'une exposition pendant la grossesse, en particulier des risques tératogènes et des risques de troubles neuro-développementaux ; - la nécessité d'utiliser une contraception efficace ; - la nécessité de réévaluer régulièrement le traitement ; - la nécessité de consulter rapidement son médecin si elle envisage une grossesse ou pense être enceinte. Chez les femmes envisageant une grossesse toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à un autre traitement approprié avant la conception, si possible (voir rubrique 4.6). Le traitement par une spécialité à base de valproate ne peut être maintenu qu'après une réévaluation du rapport bénéfice / risque du traitement par un médecin spécialiste du trouble bipolaire. [...] Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires. <u>Patients présentant la maladie mitochondriale connue ou suspectée</u> Le valproate peut déclencher ou aggraver des signes cliniques de la maladie mitochondriale sous-jacente causée par des mutations de l'ADN mitochondrial ainsi que du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG). Notamment, des cas d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et des décès liés ont été signalés à un taux plus élevé chez les patients présentant des syndromes héréditaires neurométaboliques causés par des mutations du gène POLG, par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher. Des troubles liés à la POLG devraient être soupçonnés chez les patients présentant des antécédents familiaux ou des symptômes évoquant un trouble lié à la POLG, y compris, entre autres, une encéphalopathie inexpliquée, une épilepsie réfractaire (focale, myoclonique), un état de mal épileptique à la présentation, des retards développementaux, une régression psychomotrice,

RCP du 08.06.2010	RCP du 07.08.2015
<u>Interactions médicamenteuses</u> La prise de ce médicament est déconseillée en association à la lamotrigine (voir rubrique 4.5). Précautions d'emploi [...] A l'instauration du traitement, on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte et on instaurera une méthode de contraception efficace avant la mise sous traitement (voir rubrique 4.6).	une neuropathie axonale sensitivo-motrice, une myopathie, une ataxie cérébelleuse, une ophtalmoplégie, ou une migraine compliquée avec aura occipitale. Pour une évaluation diagnostique de tels troubles, un test des mutations de la POLG devrait être effectué, conformément à la pratique clinique actuelle (voir la rubrique 4.3). <u>Interactions médicamenteuses</u> La prise de ce médicament est déconseillée en association à la lamotrigine et aux pénems. (voir rubrique 4.5). Précautions d'emploi [...] L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire en partie sous forme de corps cétoniques, la recherche de cétonurie peut donner des faux positifs chez les patients diabétiques. Les patients ayant un déficit en carnitine palmitoyltransferase (CPT) de type II doivent être avertis du risque accru de rhabdomyolyse lors de la prise de valproate. La prise d'alcool est déconseillée pendant la durée du traitement par DEPAKOTE.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] Associations déconseillées + Lamotrigine Risque majoré de réactions cutanées graves (Syndrome de Lyell). Par ailleurs, augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine (diminution de son métabolisme hépatique par le valproate de sodium). Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique étroite. Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique étroite. Associations nécessitant des précautions d'emploi + Aztreonam, imipénème, méropénem [...] + Felbamate	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] Associations déconseillées + Lamotrigine Risque majoré d'augmentation de la toxicité de la lamotrigine, en particulier réactions cutanées graves (Syndrome de Lyell). Par ailleurs, augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine (diminution de son métabolisme hépatique par le valproate de sodium). Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique étroite. + Pénems Risque de survenue de crises convulsives, par diminution rapide des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, pouvant devenir indétectables. Associations nécessitant des précautions d'emploi + Aztreonam [...] + Felbamate

RCP du 08.06.2010	RCP du 07.08.2015
Augmentation des concentrations sériques de l'acide valproïque avec risque de surdosage. Surveillance clinique, contrôle biologique et adaptation éventuelle de la posologie du valproate pendant le traitement par le felbamate et après son arrêt. [...] Autres formes d'interactions [...]	Augmentation des concentrations sériques de l'acide valproïque par diminution de 22 % à 50 % de sa clairance, avec risque de surdosage. Surveillance clinique, contrôle biologique et adaptation éventuelle de la posologie du valproate pendant le traitement par le felbamate et après son arrêt. De plus, l'acide valproïque peut diminuer jusqu'à 16% la clairance moyenne du felbamate. [...] Autres formes d'interactions [...] + Lithium DEPAKOTE n'a pas d'effet sur la lithémie.
<u>4.6 Grossesse et allaitement</u> Grossesse Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de valproate de sodium est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Dans l'espèce humaine, le valproate de sodium entraîne un risque de malformation 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3%. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres. Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations. Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants. Une augmentation de la fréquence des troubles envahissants du développement (appartenant au spectre de l'autisme) a également été rapportée chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Si une grossesse est envisagée Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres	<u>4.6 Grossesse et allaitement</u> Grossesse DEPAKOTE ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Si une grossesse est envisagée, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse. <u>Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse</u> L'utilisation du valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, est associée à des issues de grossesses anormales. Les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate. <u>Malformations congénitales</u> Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10,73 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 %. Le risque est dose-dépendant mais aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée. Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures et majeures. Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des

RCP du 08.06.2010	RCP du 07.08.2015
thérapeutiques en vue de cette grossesse. Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative): Il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de privilégier les formes à libération prolongée, ou à défaut de la répartir en plusieurs prises afin d'éviter les pics plasmatiques d'acide valproïque. L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique. <u>Pendant la grossesse</u> Si un traitement par le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative), il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace en évitant si possible les posologies supérieures à 1000 mg/j. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique. <u>Avant l'accouchement</u> Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement. <u>Chez le nouveau-né :</u> Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique qui n'est pas lié à un déficit en vitamine K. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Aussi à la naissance un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA) sera pratiqué chez le nouveau-né. Par ailleurs, des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie. Allaitement Le valproate de sodium passe faiblement dans le lait maternel. Cependant, compte tenu des interrogations soulevées par les données concernant la	craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et uro-génitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps. <u>Troubles neuro-développementaux</u> Les études mettent en évidence que le valproate entraîne un risque accru des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero. Le risque semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse. Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire. Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés in utero au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés in utero est indépendante du QI maternel. Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées. Les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins. Des données limitées suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate peuvent être plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). <u>Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer (voir ci-dessus et rubrique 4.4)</u> DEPAKOTE ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. <u>Si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse :</u> le traitement par valproate doit être réévalué.

RCP du 08.06.2010	RCP du 07.08.2015
diminution des capacités verbales chez les enfants exposés in utero (Cf. ci-dessus), il est préférable de déconseiller l'allaitement.	toutes les mesures doivent être mises en oeuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse, si possible. une consultation pré-conceptionnelle est recommandée. Le traitement par le valproate ne doit pas être interrompu sans une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement pour la patiente, par un médecin spécialiste dans la prise en charge du trouble bipolaire. Si après évaluation attentive des risques et des bénéfices le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (absence d'alternative), il conviendrait : • d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques. • une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate. • d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations. <u>Avant l'accouchement :</u> Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement. <u>Risque chez le nouveau-né</u> De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. Ce syndrome hémorragique est lié à une thrombopénie, une hypofibrinogénémie et/ou une diminution des autres facteurs de coagulation. Une afibrinogénémie a également été rapportée et peut être fatale. Toutefois, ce syndrome doit être distingué du déficit en facteurs de la vitamine K induit par le phénobarbital et les inducteurs enzymatiques. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Par conséquent, à la naissance, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, les tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés. Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse. Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères

RCP du 08.06.2010	RCP du 07.08.2015
	traitées avec du valproate pendant la grossesse. Un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse. Allaitement Le valproate est excrété dans le lait maternel à une concentration comprise entre 1 % et 10 % des niveaux sériques maternels. Des troubles hématologiques ont été observés chez des nouveau-nés/nourrissons allaités par des femmes sous traitement (voir rubrique 4.8). La décision d'interrompre l'allaitement ou de suspendre le traitement par DEPAKOTE doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme. Fertilité Des cas d'aménorrhée, d'ovaires polykystiques et d'augmentation des taux de testostérone ont été rapportés chez des femmes traitées avec du valproate (voir rubrique 4.8). Chez l'homme, l'administration du valproate peut également nuire à la fertilité (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (voir rubrique 4.8). Les cas rapportés indiquent que les troubles de la fertilité sont réversibles après l'arrêt du traitement.
<u>4.8 Effets indésirables</u> <u>Affections congénitales, familiales et génétiques :</u> Risque tératogène (voir rubrique 4.6). <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> Des cas de thrombopénie dose-dépendante, généralement de découverte systématique et sans retentissement clinique, ont été décrits. En cas de thrombopénie asymptomatique, si le taux de plaquettes et si le contrôle de la maladie le permettent, la seule diminution de posologie de ce	<u>4.8 Effets indésirables</u> Classification des fréquences attendues : Très fréquent (≥ 10 %) ; Fréquent (≥ 1 % - <10 %) ; Peu fréquent (≥ 0,1 % - <1 %) ; Rare (≥ 0,01 % - <0,1 %) ; Très rare (<0,01%) ; Indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles) <u>Affections congénitales, familiales et génétiques :</u> Malformations congénitales, troubles neuro-développementaux (voir rubriques 4.4 et 4.6). <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> Fréquent : anémie ; thrombopénie Des cas de thrombopénie dose-dépendante, généralement de découverte systématique et sans retentissement clinique, ont été décrits. En cas de thrombopénie asymptomatique, si le taux de plaquettes et si le contrôle de la maladie le permettent, la seule diminution de posologie de ce

RCP du 08.06.2010	RCP du 07.08.2015
médicament permet le plus souvent la régression de cette thrombopénie. - Des cas de diminution du fibrinogène, ou d'allongement du temps de saignement, généralement sans retentissement clinique, ont été rapportés surtout à doses élevées. Le valproate a un effet inhibiteur pour la 2^{ème} phase de l'agrégation plaquettaire. Plus rarement ont été rapportés des cas d'anémie, de macrocytose et de leucopénie et exceptionnellement des cas de pancytopenie. - Aplasie médullaire globale ou aplasie pure de la lignée rouge. - Agranulocytose. <u>Affections du système nerveux</u> - Des effets indésirables passagers et/ou dose-dépendants ont été rapportés : tremblements fins d'attitude et somnolence. - Des cas peu fréquents d'ataxie ont été rapportés - Des syndromes parkinsoniens réversibles ont été rarement décrits. - De très rares cas de troubles cognitifs d'installation insidieuse et progressive (pouvant réaliser un tableau complet de syndrome démentiel), réversibles quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement, ont été décrits. - Etats confusionnels ou convulsifs : quelques cas d'états stuporeux ou de léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie) isolés ou associés à une recrudescence paradoxale des crises sous valproate, ont été observés, régressant à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses. Ces états surviennent le plus souvent lors de polythérapies (phénobarbital ou topiramate en particulier) ou d'augmentation brusque des doses de valproate. - Une hyperammoniémie isolée et modérée sans modification des tests biologiques hépatiques est fréquemment observée, surtout en cas de polythérapie, et ne doit pas faire interrompre le traitement. Toutefois, des cas d'hyperammoniémie avec symptômes neurologiques (pouvant aller jusqu'au coma) ont aussi été rapportés, nécessitant alors des investigations complémentaires (voir rubrique 4.4). - Des céphalées ont également été rapportées.	médicament permet le plus souvent la régression de cette thrombopénie. - Peu fréquent : leucopénie, pancytopenie. - Rare : aplasie médullaire globale ou aplasie pure de la lignée rouge, agranulocytose, anémie macrocytaire, macrocytose. <u>Investigations</u> - Fréquent : prises de poids* - Rare : diminution d'au moins un facteur de coagulation, tests de coagulation anormaux (tel que allongement du temps de prothrombine, allongement du temps de céphaline activé, allongement du temps de thrombine, augmentation de l'INR) (voir rubriques 4.4 et 4.6), déficit en vitamine B8 (biotine)/déficit en biotinidase *les prises de poids étant un facteur de risque de survenue du syndrome des ovaires polykystiques, le poids des patientes doit faire l'objet d'une surveillance attentive (voir rubrique 4.4). <u>Affections du système nerveux</u> - Très fréquent : tremblements - Fréquent : troubles extrapyramidaux stupeur*, sédation, convulsion*, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus. - Peu fréquent : coma*, encéphalopathie*, léthargie*, syndromes parkinsoniens réversibles, ataxie, paresthésie. - Rare : troubles cognitifs d'installation insidieuse et progressive (pouvant réaliser un tableau complet de syndrome démentiel), réversibles quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement. *Des cas d'états stuporeux ou de léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie) sous valproate, ont été observés, régressant à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses. Ces états surviennent le plus souvent lors de polythérapies (phénobarbital ou topiramate en particulier) ou d'augmentation brusque des doses de valproate.

RCP du 08.06.2010	RCP du 07.08.2015
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u> • Exceptionnellement, des pertes d'audition réversibles ou non ont été rapportées. <u>Affections gastro-intestinales</u> • Certains sujets peuvent présenter en début de traitement des troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées) qui cèdent en général au bout de quelques jours sans interruption du traitement. • De très rares cas de pancréatite ont été rapportés nécessitant un arrêt précoce du traitement. Leur évolution est parfois fatale (voir rubrique 4.4). <u>Affections du rein et des voies urinaires</u> • Exceptionnellement, des cas d'atteinte rénale ont pu être rapportés. • De très rares cas d'énurésie et d'incontinence urinaire ont été rapportés. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> • Une chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante a été rapportée. • Des réactions cutanées telles que des rashes exanthémateux ont pu être observés. Des cas exceptionnels de syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe ont aussi été rapportés. <u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> • Très rares cas d'hyponatrémie. • Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH). <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> • Des prises de poids ont été observées. Celles-ci étant un facteur de risque de	<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u> • Fréquent : pertes d'audition <u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> • Peu fréquent : épanchement pleural <u>Affections gastro-intestinales</u> • Très fréquent : nausées • Fréquent: vomissements, troubles gingivaux (principalement hyperplasie gingivale), stomatite, douleurs épigastriques, diarrhées qui peuvent survenir chez certains patients en début de traitement, mais qui cèdent en général au bout de quelques jours sans interruption du traitement. • Peu fréquent : pancréatite dont l'évolution peut être fatale et qui nécessite un arrêt précoce du traitement (cf rubrique 4.4). <u>Affections du rein et des voies urinaires</u> • Peu fréquent : insuffisance rénale • Rare : énurésie, incontinence urinaire, néphrite tubule-interstitielle. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> • Fréquent : chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante • Peu fréquent : angiooedème, réactions cutanées, troubles capillaires (tels que texture anormale des cheveux, changements de la couleur des cheveux, pousse anormale des cheveux) • Rare : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. <u>Affections endocriniennes</u> • Peu fréquent : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH), hyperandrogénie (hirsutisme, virilisme, acné, alopecie de type androgénique, et/ou augmentation du taux d'hormones androgènes) • Rare : hypothyroïdie (voir rubrique 4.6) <u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> • Fréquent : hyponatrémie. • Rare: hyperammoniémie* (voir rubrique 4.4). *Une hyperammoniémie isolée et modérée sans modification des tests

RCP du 08.06.2010	RCP du 07.08.2015
survenue du syndrome des ovaires polykystiques, le poids des patientes doit faire l'objet d'une surveillance attentive (voir rubrique 4.4) • De très rares cas d'œdème périphérique non sévère ont été rapportés. <u>Affections du système immunitaire</u> • Angioedème, syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. <u>Affections hépato-biliaires</u> • Hépatopathies (voir rubrique 4.4) <u>Affections des organes de reproduction et du sein</u> • Des aménorrhées et des irrégularités menstruelles ont été observées	biologiques hépatiques peut être observée, surtout en cas de polythérapie, et ne doit pas faire interrompre le traitement. Toutefois, des cas d'hyperammoniémie avec symptômes neurologiques (pouvant aller jusqu'au coma) ont aussi été rapportés, nécessitant alors des investigations complémentaires (voir rubrique 4.4). <u>Tumeurs bénignes, malignes, et non précisées (incl. kystes et polypes)</u> • Rare : syndrome myélodysplasique <u>Affections vasculaires</u> • Fréquent : hémorragie (voir rubriques 4.4 et 4.8) <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> • Peu fréquent : hypothermie, œdème périphérique non sévère <u>Affections hépatobiliaires</u> • Fréquent: hépatopathies (cf rubrique 4.4). <u>Affections des organes de reproduction et du sein</u> • Fréquent : irrégularités menstruelles • Peu fréquent : aménorrhées • Rare : impact sur la spermatogénèse (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (voir rubrique 4.6), ovaires polykystiques. <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> • Peu fréquent : diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures chez des patients traités au long cours par DEPAKOTE. Le mode d'action de DEPAKOTE sur le métabolisme osseux n'est pas connu. • Rare: lupus érythémateux aigu disséminé (voir rubrique 4.4), rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). <u>Affections psychiatriques</u> • Fréquent : état confusionnel, hallucinations, agressivité*, agitation*, troubles de l'attention* • Rare : comportement anormal*, hyperactivité psychomotrice*, difficultés d'apprentissage* *Ces effets sont observés essentiellement dans la population pédiatrique. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>

RCP du 08.06.2010	RCP du 07.08.2015
	La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr
4.9. Surdosage Le tableau de l'intoxication aiguë massive comporte habituellement un coma calme, plus ou moins profond, avec hypotonie musculaire, hyporéflexie, myosis, diminution de l'autonomie respiratoire, acidose métabolique. Quelques cas d'hypertension intracrânienne liée à un œdème cérébral ont été décrits. Les mesures à entreprendre en milieu hospitalier sont : évacuation gastrique si indiqué, maintien d'une diurèse efficace, surveillance cardiorespiratoire. Dans les cas très graves, on pratiquera éventuellement une épuration extra- rénale. Le pronostic de ces intoxications est généralement favorable, cependant quelques décès ont été rapportés.	4.9. Surdosage Le tableau de l'intoxication aiguë massive comporte habituellement un coma calme, plus ou moins profond, avec hypotonie musculaire, hyporéflexie, myosis, diminution de l'autonomie respiratoire, acidose métabolique, hypotension et collapsus/choc cardio-vasculaire. Quelques cas d'hypertension intracrânienne liée à un œdème cérébral ont été décrits. Les mesures à entreprendre en milieu hospitalier sont : évacuation gastrique si indiqué, maintien d'une diurèse efficace, surveillance cardiorespiratoire. Dans les cas très graves, on pratiquera éventuellement une épuration extra- rénale. Le pronostic de ces intoxications est généralement favorable, cependant quelques décès ont été rapportés. La présence de sodium dans les formulations contenant du valproate peut entrainer une hypernatrémie en cas de surdosage.