

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 décembre 2017

divalproate de sodium/valpromide

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)

DEPAMIDE 300 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant

B/30 (CIP : 34009 320 706 1 9)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	N03AG01/N03AG02 (antiépileptiques)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement 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/valpromide lors de l'épisode aigu. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<u>Dates initiales (procédure nationale) :</u> DEPAKOTE : 22 juillet 1985 DEPAMIDE : 10 janvier 1977 Rectificatifs d'AMM en date du 30 mars 2017 et du 23 juin 2017 concernant les rubriques « 4.2 Posologie et mode d'administration », « 4.3 Contre-indications », « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi », « 4.6 Grossesse et allaitement ».
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II Femmes en âge de procréer avec contraception efficace : prescription initiale annuelle réservée aux psychiatres. Renouvellement non restreint. 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.
Conditions actuelles de prise en charge	☒ Sécurité Sociale : taux 65 % ☒ Collectivités

02 CONTEXTE

Depuis la dernière évaluation par la Commission^{1,2}, des modifications de RCP ont été réalisées pour les spécialités DEPAKOTE et DEPAMIDE et concernent notamment l'ajout d'une contre-indication chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace. Cet ajout a impacté d'autres rubriques du RCP (voir paragraphe « 03 Modifications apportées »).

Il s'agit de modifications supplémentaires à celles déjà prises en compte par la Commission de la Transparence suite à la réévaluation des spécialités à base de valproate et dérivés par l'EMA en 2014, en raison de la persistance de cas de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* à ces produits^{1,2}. Pour rappel, suite à cette réévaluation, plusieurs mesures de minimisation des risques ont été adoptées.

Ces modifications de RCP sont accompagnées :

- d'une brochure d'information à l'attention des patientes et/ou de leur représentant(e)³,
- d'une lettre d'information et d'un guide à destination des médecins prescripteurs^{4,5},

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence. 16 mars 2016. Renouvellement d'inscription de DEPAKOTE.

² Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence. 8 février 2017. Renouvellement d'inscription de DEPAMIDE.

³ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide). Brochure d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant. 2017 http://ansm.sante.fr/content/download/77301/980515/version/7/file/BROCHURE_PATIENTE_DEPAKOTE_DEPAMIDE-2017.pdf [Accédé le 24/10/2017]

⁴ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Prise en charge des femmes en âge de procréer susceptibles d'être traitées par DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide). Guide à destination des médecins prescripteurs. 2017. http://ansm.sante.fr/content/download/77297/980487/version/3/file/DEPAKOTE_DEPAMIDE_GUIDE_PS-2017.pdf [Accédé le 24/10/2017]

- de la mise à jour du formulaire d'accord de soins à remplir dans le cadre d'un épisode maniaque du trouble bipolaire.

03 MODIFICATIONS DU RCP

Les modifications de RCP en date du 30/03/2017 et du 23/06/2017 (cf. Annexe) concernent les rubriques suivantes :

- « 4.2 Posologie et mode d'administration » :

- Ajout d'une mention indiquant que ces spécialités ne sont pas indiquées chez les enfants et les adolescents ;
- Précision sur l'initiation et la surveillance du traitement qui doit être réalisée par un psychiatre ;

- « 4.3 Contre-indications » :

- Ajout de la contre-indication chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace ;

- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « 4.6 Grossesse et allaitement » :

- Chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace :
 - o rappel de la contre-indication de ces spécialités,
 - o précision sur les mesures à prendre en cas de découverte d'une grossesse sous DEPAMIDE ou DEPAKOTE : interruption du traitement, information de la patiente sur les risques et surveillance prénatale spécifique,
- Chez la femme en âge de procréer utilisant une contraception efficace :
 - o Rappel de la contre-indication de ces spécialités sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses
 - o précision de la nécessité d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque par un psychiatre
 - o rappel de l'interruption du traitement dès qu'une grossesse est envisagée
- Ajout des conditions d'utilisation chez la femme en âge de procréer utilisant une contraception efficace

Les conditions de prescription et de délivrance ont également été modifiées : celles-ci ne mentionnent plus que les femmes en âge de procréer avec contraception efficace, du fait de la contre-indication chez les enfants et adolescents, les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

Le tableau comparatif des modifications du RCP de DEPAMIDE et DEPAKOTE est présenté en annexe de ce document.

⁵ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Depakote et Depamide dans les troubles bipolaires : désormais contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace - Lettre aux professionnels de santé. 2017. http://ansm.sante.fr/content/download/107385/1360741/version/1/file/DHPC-170706-DEPAKOTE_DEPAMIDE_.pdf [Accédé le 24/10/2017]

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations (avis du 16 mars 2016 pour DEPAKOTE et avis du 8 février 2017 pour DEPAMIDE).

05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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.

La Commission insiste sur la nécessité de respecter les conditions de l'AMM et notamment de ne pas prescrire DEPAKOTE et DEPAMIDE chez les enfants et adolescents, les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Afin d'éviter toute grossesse chez une femme traitée par valproate ou dérivés, les mesures de prévention de la survenue d'une grossesse doivent être respectées.

DEPAKOTE et DEPAMIDE ne doivent être utilisés qu'en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium dans le traitement d'un épisode maniaque du trouble bipolaire.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE DEPAKOTE ET DEPAMIDE

RCP au 01/12/2016	RCP au 23/06/2017
<u>4.2 Posologie et mode d'administration</u> Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes Le traitement par DEPAMIDE/DEPAKOTE doit être initié 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 4.3, 4.4 et 4.6) et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement. DEPAMIDE/DEPAKOTE doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace. La dose journalière peut être répartie en 2 prises minimum. (...) <u>Chez les enfants et les adolescents</u> La tolérance et l'efficacité de DEPAMIDE/DEPAKOTE dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire n'ont pas été évaluées chez des patients âgés de moins de 18 ans.	<u>4.2 Posologie et mode d'administration</u> Femmes en âge de procréer utilisant une contraception efficace Le traitement par DEPAMIDE/DEPAKOTE doit être initié et surveillé par un psychiatre. Le traitement doit être instauré uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.6) et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement. DEPAMIDE doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace. La dose journalière peut être répartie en 2 prises minimum. (...) <u>Chez les enfants et les adolescents</u> La tolérance et l'efficacité de DEPAMIDE /DEPAKOTE dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire n'ont pas été évaluées chez des patients âgés de moins de 18 ans. Ce médicament n'est donc pas indiqué chez les enfants et les adolescents.
<u>4.3 Contre-indications</u> • 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. • Porphyrie hépatique. • Patients ayant des troubles connus du cycle de l'urée (voir rubrique 4.4) • 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	<u>4.3 Contre-indications</u> • Femme enceinte et femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.6) • 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. • Porphyrie hépatique. • Patients ayant des troubles connus du cycle de l'urée (voir rubrique 4.4) • 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 spéciales et précautions d'emploi

(...)

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes

DEPAMIDE/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 DEPAMIDE/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 DEPAMIDE/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 pour l'aider à comprendre les risques et a dûment complété et signé le formulaire d'accord de soins.

trouble lié à la POLG (voir rubrique 4.4).

• Association à la méfloquine, au millepertuis (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

(...)

En raison de son potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate, tout doit être mis en œuvre pour éviter les grossesses sous DEPAMIDE/DEPAKOTE.

Chez les femmes envisageant une grossesse, le traitement par DEPAMIDE/DEPAKOTE doit être interrompu avant le début de la grossesse, et toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) appropriées avant la conception (voir rubrique 4.6).

En cas de découverte d'une grossesse le traitement doit être interrompu et il conviendra d'informer pleinement la patiente sur les risques (cf. ci-dessous et rubrique 4.6) et d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Femmes enceintes et femmes en âge de procréer **n'utilisant pas de contraception efficace**

DEPAMIDE/DEPAKOTE est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer **n'utilisant pas de méthode de contraception efficace** (voir rubrique 4.3).

La nécessité d'un traitement thymorégulateur sera réévaluée au plus tôt après l'accouchement du fait du risque de décompensation dans le post-partum.

Femmes en âge de procréer utilisant une contraception efficace

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par DEPAMIDE/DEPAKOTE est contre-indiqué chez les patientes présentant un accès maniaque du trouble bipolaire sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :

- qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;
- et qu'elles utilisent une contraception efficace.

Chez ces femmes, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement et à intervalles réguliers au cours du traitement. Le traitement doit impérativement être interrompu dès qu'une grossesse est envisagée (ou en cas de découverte d'une grossesse).

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

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.	psychiatre. Le médecin s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte (test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml) : - à l'instauration du traitement ; - et à intervalles réguliers pendant le traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation de DEPAMIDE/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 pour l'aider à comprendre les risques, et qu'elle 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.
---	---

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

DEPAMIDE/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.

Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse

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.

Malformations congénitales

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Femmes enceintes et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace

DEPAMIDE/DEPAKOTE est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.3).

Femmes en âge de procréer utilisant une contraception efficace

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par DEPAMIDE/DEPAKOTE est contre indiqué chez les patientes présentant un accès maniaque du trouble bipolaire sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :

- qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;
- et qu'elles utilisent une contraception efficace.

Chez ces femmes, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement et à intervalles réguliers au cours du traitement. Le traitement doit impérativement être interrompu dès qu'une grossesse est envisagée (ou en cas de découverte d'une grossesse).

Le médecin s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte (tests plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml) :

- à l'instauration du traitement ;
- et à intervalles réguliers pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée, le traitement par DEPAMIDE/DEPAKOTE doit être interrompu avant le début de la grossesse, et toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour avoir recours à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) avant cette grossesse.

Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse

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.

Malformations congénitales

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 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.

Troubles neuro-développementaux

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 sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

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 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.

Troubles neuro-développementaux

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 sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer (voir ci-dessus et rubrique 4.4)

DEPAMIDE/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 ou en cas de grossesse :

- le traitement par valproate doit être réévalué.
- toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.
- 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.
- 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.

Avant l'accouchement :

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.

Risque chez le nouveau-né

- De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez les

Si une grossesse est envisagée :

- le traitement par DEPAMIDE/DEPAKOTE doit être interrompu avant le début de la grossesse, et toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour prévoir le recours à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) avant cette grossesse ;
- la patiente devra être pleinement informée sur les risques en cas d'exposition pendant la grossesse (voir rubrique 4.4) ;
- une consultation pré-conceptionnelle est recommandée.

Le traitement par DEPAMIDE/DEPAKOTE ne doit pas être interrompu sans avoir consulté un psychiatre.

En cas de découverte d'une grossesse :

Le traitement par DEPAMIDE/DEPAKOTE doit être interrompu. En cas d'exposition pendant la grossesse, il conviendra d'informer pleinement la patiente sur les risques et d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Si aucun traitement thymorégulateur alternatif n'est prescrit pendant la grossesse, le traitement par DEPAMIDE/DEPAKOTE pourra être rétabli au plus tôt après l'accouchement du fait du risque de décompensation dans le post-partum.

Avant l'accouchement

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.

Risques chez le nouveau-né

- 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 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.	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 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.
CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste II. Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes: prescription initiale annuelle réservée aux psychiatres. Renouvellement non restreint. 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.	CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste II. Enfants et adolescents de sexe féminin, Femmes en âge de procréer avec contraception efficace : prescription initiale annuelle réservée aux psychiatres. Renouvellement non restreint. 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.