

ANNEXE I

Liste des médicaments autorisés au niveau national

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Autriche	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 500mg/5 MI	Solution injectable/pour perfusion	Voie intraveineuse
Autriche	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide Valproïque 150mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Autriche	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide Valproïque 300mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Autriche	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide Valproïque 500mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Autriche	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Autriche	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Autriche	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Autriche	G.L. Pharma Gmbh	Convulex Für Kinder	Valproate de sodium 50mg/ml	Sirop	Voie orale
Autriche	sanofi-aventis GmbH	Depakine	Valproate de sodium 400mg/ml	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Autriche	sanofi-aventis GmbH	Depakine	Valproate de sodium 300mg/ml	Solution buvable	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Autriche	sanofi-aventis GmbH	Depakine Chrono	Acide valproïque 145,14mg Comprimé, Valproate de sodium 333,3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Autriche	sanofi-aventis GmbH	Depakine Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Autriche	sanofi-aventis GmbH	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 14.51mg Sachet, Valproate de sodium 33.33mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Autriche	sanofi-aventis GmbH	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 145.14mg Sachet, Valproate de sodium 333.3mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Autriche	sanofi-aventis GmbH	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 72.61mg Sachet, Valproate de sodium 166.76mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Autriche	G.L. Pharma GmbH	Natriumvalproat G.L.	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Autriche	G.L. Pharma GmbH	Natriumvalproat G.L.	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Belgique	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 300mg Gélule	Gélule gastro-résistante	Voie orale
Belgique	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 500mg Gélule	Gélule gastro-résistante	Voie orale
Belgique	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 300mg Gélule	Gélule gastro-résistante	Voie orale
Belgique	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 500mg Gélule	Gélule gastro-résistante	Voie orale
Belgique	Sanofi Belgium	Depakine	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Belgique	Sanofi Belgium	Depakine	Valproate de sodium 60mg/MI	Sirop	Voie orale
Belgique	Sanofi Belgium	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Belgique	Sanofi Belgium	Depakine Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Belgique	Sanofi Belgium	Depakine Enteric	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Belgique	Sanofi Belgium	Depakine Enteric	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Belgique	Sanofi Belgium	Depakine Enteric	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Belgique	Sanofi Belgium	Depakine I.V.	Valproate de sodium 400mg	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Belgique	Sandoz N.V.	Valproate	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Belgique	Sandoz N.V.	Valproate	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Belgique	Mylan Bvba/Spri	Valproate Mylan	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable	Voie intraveineuse
Belgique	Eurogenerics N.V./S.A.	Valproate Retard Eg	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Belgique	Eurogenerics N.V./S.A.	Valproate Retard Eg	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Belgique	Mylan Bvba/Spri	Valproate Retard Mylan	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Belgique	Mylan Bvba/Spri	Valproate Retard Mylan	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Bulgarie	Sanofi Bulgaria Eood	Depakine	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Bulgarie	Sanofi Bulgaria Eood	Depakine	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Bulgarie	Sanofi Bulgaria Eood	Depakine	Valproate de sodium 57.64mg/MI	Sirop	Voie orale
Bulgarie	Sanofi Bulgaria Eood	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Bulgarie	Sanofi Bulgaria Eood	Depakine Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Bulgarie	G.L. Pharma Gmbh	Конвулекс хроно	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Bulgarie	G.L. Pharma Gmbh	конвулекс	Valproate de sodium 500mg/5 MI	Solution injectable/pour perfusion	Voie intraveineuse
Bulgarie	G.L. Pharma Gmbh	конвулекс	Acide valproïque 300mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Bulgarie	G.L. Pharma Gmbh	конвулекс	Acide valproïque 500mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Bulgarie	G.L. Pharma Gmbh	конвулекс	Valproate de sodium 50mg/MI	Sirop	Voie orale
Bulgarie	G.L. Pharma Gmbh	конвулекс хроно	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Croatie	Sanofi-Aventis Croatia D.O.O.	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Croatie	Sanofi-Aventis Croatia D.O.O.	Depakine Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Chypre	Sanofi-Aventis Cyprus Ltd	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Chypre	Remedica Ltd	Petilin	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Chypre	Remedica Ltd	Petilin	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Chypre	Remedica Ltd	Petilin	Valproate de sodium 200mg/5 MI	Sirop	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
République Tchèque	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 150mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
République Tchèque	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 300mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
République Tchèque	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 500mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
République Tchèque	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale
République Tchèque	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 50mg/MI	Sirop	Voie orale
République Tchèque	G.L. Pharma Gmbh	Convulex Cr	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
République Tchèque	G.L. Pharma Gmbh	Convulex Cr	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
République Tchèque	Sanofi-Aventis Sro	Depakine	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
République Tchèque	Sanofi-Aventis Sro	Depakine	Valproate de sodium 57.64mg/MI	Sirop	Voie orale
République Tchèque	Sanofi-Aventis Sro	Depakine Chrono Secable	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
République Tchèque	Sanofi-Aventis Sro	Depakine Chrono Secable	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
République Tchèque	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
République Tchèque	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
République Tchèque	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
République Tchèque	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril I.V.	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable	Voie intraveineuse
République Tchèque	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 150mg Gélule	Gélule gastro-résistante	Voie orale
République Tchèque	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 300mg Gélule	Gélule gastro-résistante	Voie orale
République Tchèque	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 1000mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
République Tchèque	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
République Tchèque	Ratiopharm Gmbh	Valproat	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
République Tchèque	Ratiopharm Gmbh	Valproat	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
République Tchèque	Sandoz Gmbh	Valproat Chrono Sandoz	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
République Tchèque	Sandoz Gmbh	Valproat Chrono Sandoz	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Danemark	Orion Corporation	Delepsine	Valproate de sodium 100mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Danemark	Orion Corporation	Delepsine	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Danemark	Orion Corporation	Delepsine	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Danemark	Orion Corporation	Delepsine	Valproate de sodium 200mg/MI	Solution buvable en gouttes	Voie orale
Danemark	Orion Corporation	Delepsine	Valproate de sodium 60mg/MI	Solution buvable	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Danemark	Orion Corporation	Delepsine	Valproate de sodium 300mg Suppositoire	Suppositoire	Voie rectale
Danemark	Orion Corporation	Delepsine Retard	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Danemark	Sanofi-Aventis Denmark A/S	Deprakine	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Danemark	Sanofi-Aventis Denmark A/S	Deprakine	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Danemark	Sanofi-Aventis Denmark A/S	Deprakine Retard	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Danemark	Sanofi-Aventis Denmark A/S	Deprakine Retard	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Danemark	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable	Voie intraveineuse
Danemark	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Danemark	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Danemark	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 60mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Danemark	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 150mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Danemark	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 300mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Danemark	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 1000mg Granulés	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Danemark	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 500mg granulés	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Danemark	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Retard	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Estonie	G.L. Pharma GmbH	Convulex	Valproate de sodium 500mg/5 MI	Solution injectable/solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Estonie	G.L. Pharma GmbH	Convulex	Acide valproïque 150mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Estonie	G.L. Pharma GmbH	Convulex	Acide valproïque 300mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Estonie	G.L. Pharma GmbH	Convulex	Acide valproïque 500mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Estonie	G.L. Pharma GmbH	Convulex	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Estonie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 50mg/MI	Sirop	Voie orale
Estonie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex Retard	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Estonie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex Retard	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Estonie	Sanofi-Aventis Estonia Oü	Depakine	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Estonie	Sanofi-Aventis Estonia Oü	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Estonie	Sanofi-Aventis Estonia Oü	Depakine Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Estonie	Desitin Arzneimittel Gmbh	Orfiril	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable	Voie intraveineuse
Estonie	Desitin Arzneimittel Gmbh	Orfiril	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Estonie	Desitin Arzneimittel Gmbh	Orfiril	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Estonie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Estonie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 150mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Estonie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 300mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Estonie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 500mg Granulés	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Estonie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Saft	Valproate de sodium 60mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Estonie	Sandoz Pharmaceuticals D.D.	Valproate Sodium Sandoz	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Finlande	Orion Oyj	Absenor	Valproate de sodium 100mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Finlande	Orion Oyj	Absenor	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Finlande	Orion Oyj	Absenor	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Finlande	Orion Oyj	Absenor	Valproate de sodium 200mg/MI	Solution buvable en gouttes	Voie orale
Finlande	Orion Oyj	Absenor	Valproate de sodium 60mg/MI	Solution buvable	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Finlande	Orion Oyj	Absenor	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Finlande	Orion Oyj	Absenor	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Finlande	Sanofi Oy	Deprakine	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Finlande	Sanofi Oy	Deprakine	Valproate de sodium 100mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Finlande	Sanofi Oy	Deprakine	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Finlande	Sanofi Oy	Deprakine	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Finlande	Sanofi Oy	Deprakine	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Finlande	Sanofi Oy	Deprakine	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Finlande	Sanofi Oy	Deprakine	Valproate de sodium 200mg/MI	Solution buvable en gouttes	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Finlande	Sanofi Oy	Deprakine	Valproate de sodium 60mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Finlande	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable	Voie intraveineuse
Finlande	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 150mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Finlande	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 300mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Finlande	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 500mg Granulés	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Finlande	Sandoz A/S	Valproat Sandoz	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Finlande	Sandoz A/S	Valproat Sandoz	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Depakine	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
France	Sanofi-Aventis France	Depakine	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Depakine	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Depakine	Valproate de sodium 200mg/MI	Solution buvable	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
France	Sanofi-Aventis France	Depakine	Valproate de sodium 57.64mg/MI	Sirop	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Depakote	Valproate Semisodium 250mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Depakote	Valproate Semisodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Depamide	Valpromide 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Micropakine L.P.	Acide valproïque 145.14mg Sachet, Valproate de sodium 333.3mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Micropakine L.P.	Acide valproïque 217.75mg Sachet, Valproate de sodium 500.06mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Micropakine L.P.	Acide valproïque 29.03mg Sachet, Valproate de sodium 66.66mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
France	Sanofi-Aventis France	Micropakine L.P.	Acide valproïque 290.27mg Sachet, Valproate de sodium 666.6mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Micropakine L.P.	Acide valproïque 72.61mg Sachet, Valproate de sodium 166.76mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
France	Laboratoire Aguetant	Valproate De Sodium Aguettant	Valproate de sodium 400mg/4 MI	Solution injectable	Voie intraveineuse
France	Arrow Generiques	Valproate De Sodium Arrow	Valproate de sodium 200mg/MI	Solution buvable	Voie orale
France	Eg Labo Laboratoires Eurogenerics	Valproate De Sodium Eg L.P.	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
France	Arrow Generiques	Valproate De Sodium L.P Arrow	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé pelliculé	Voie orale
France	Biogaran	Valproate De Sodium L.P. Biogaran	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Valproate De Sodium Lp Zentiva	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
France	Mylan S.A.S	Valproate De Sodium Mylan	Valproate de sodium 500mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
France	Sandoz	Valproate De Sodium Sandoz	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
France	Ratiopharm Gmbh	Valproate De Sodium Teva	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Valproate De Sodium Zentiva	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Valproate De Sodium Zentiva	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France	Valproate De Sodium Zentiva	Valproate de sodium 200mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Allemagne	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Allemagne	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 300mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 500mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	G.L. Pharma Gmbh	Convulex®	Acide valproïque 150mg Gélule	Gélule gastro-résistante	Voie orale
Allemagne	G.L. Pharma Gmbh	Convulex®	Acide valproïque 300mg Gélule	Gélule gastro-résistante	Voie orale
Allemagne	G.L. Pharma Gmbh	Convulex®	Acide valproïque 500mg Gélule	Gélule gastro-résistante	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Allemagne	Sanofi-Aventis Deutschland Gmbh	Ergenyl	Valproate de sodium 400mg	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Sanofi-Aventis Deutschland Gmbh	Ergenyl	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Sanofi-Aventis Deutschland Gmbh	Ergenyl	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Sanofi-Aventis Deutschland Gmbh	Ergenyl	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Sanofi-Aventis Deutschland Gmbh	Ergenyl	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Sanofi-Aventis Deutschland Gmbh	Ergenyl	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Allemagne	Sanofi-Aventis Deutschland Gmbh	Ergenyl Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Sanofi-Aventis Deutschland Gmbh	Ergenyl Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Espa-Valep Retard	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Allemagne	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Espa-Valept	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Espa-Valept	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Espa-Valept Retard	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Riemser Pharma Gmbh	Leptilan	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Riemser Pharma Gmbh	Leptilan	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Riemser Pharma Gmbh	Leptilan	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Natriumvalproat Aristo	Valproate de sodium 300mg G	Solution buvable en gouttes	Voie orale
Allemagne	Hexal Ag	Natriumvalproat Hexal	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Allemagne	Desitin Arzneimittel Gmbh	Orfiril	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Desitin Arzneimittel Gmbh	Orfiril	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Desitin Arzneimittel Gmbh	Orfiril	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Allemagne	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 150mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 300mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 1000mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Saft	Valproate de sodium 60mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Allemagne	Iip - Institut Für Industrielle Pharmazie Forschungs- Und Entwicklungsgesellschaft Mbh	Valhel Pr	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Iip - Institut Für Industrielle Pharmazie Forschungs- Und Entwicklungsgesellschaft Mbh	Valhel Pr	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Allemagne	Aliud Pharma Gmbh	Valpro	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Betapharm Arzneimittel Gmbh	Valpro	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Aliud Pharma Gmbh	Valpro Al	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Betapharm Arzneimittel Gmbh	Valpro Beta	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Betapharm Arzneimittel Gmbh	Valpro Beta	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Betapharm Arzneimittel Gmbh	Valpro Beta	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable en gouttes	Voie orale
Allemagne	Betapharm Arzneimittel Gmbh	Valpro Chrono	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Betapharm Arzneimittel Gmbh	Valpro Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Allemagne	Tad Pharma Gmbh	Valpro Tad	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Allemagne	Tad Pharma Gmbh	Valpro Tad	Acide valproïque 145mg, Valproate de sodium 333mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Tad Pharma Gmbh	Valpro Tad	Acide valproïque 87mg, Valproate de sodium 199.8mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Abz-Pharma Gmbh	Valproat	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Abz-Pharma Gmbh	Valproat	Acide valproïque 145mg G, Valproate de sodium 333mg G	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Abz-Pharma Gmbh	Valproat	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Ratiopharm Gmbh	Valproat	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Ratiopharm Gmbh	Valproat	Acide valproïque 87mg G, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Allemagne	Stadapharm Gmbh	Valproat	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Stadapharm Gmbh	Valproat	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	1 A Pharma Gmbh	Valproat 1 A Pharma	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	1 A Pharma Gmbh	Valproat 1 A Pharma	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	1 A Pharma Gmbh	Valproat 1 A Pharma	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	1 A Pharma Gmbh	Valproat 1 A Pharma	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	1 A Pharma Gmbh	Valproat 1 A Pharma	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Valproat Aristo	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Valproat Aristo	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Allemagne	Abz-Pharma Gmbh	Valproat Chrono	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Abz-Pharma Gmbh	Valproat Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Desitin Arzneimittel Gmbh	Valproat Chrono	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Desitin Arzneimittel Gmbh	Valproat Chrono	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited	Valproat Chrono	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited	Valproat Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Winthrop Arzneimittel Gmbh	Valproat Chrono	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Allemagne	Winthrop Arzneimittel GmbH	Valproat Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Hexal Ag	Valproat Chrono Hexal	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Hexal Ag	Valproat Chrono Hexal	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Hexal Ag	Valproat Hexal	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Hexal Ag	Valproat Hexal	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Hexal Ag	Valproat Hexal	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	Valproat Neuraxpharm	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	Valproat Neuraxpharm	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	Valproat Neuraxpharm	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Allemagne	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	Valproat Neuraxpharm	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Allemagne	Neuraxpharm Arzneimittel Gmbh	Valproat Neuraxpharm	Valproate de sodium 60mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Allemagne	Neuraxpharm Arzneimittel Gmbh	Valproat Neuraxpharm	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Neuraxpharm Arzneimittel Gmbh	Valproat Neuraxpharm	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Orion Corporation	Valproat Orion	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé	Voie orale
Allemagne	Orion Corporation	Valproat Orion	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé	Voie orale
Allemagne	Abz-Pharma Gmbh	Valproat-Ct	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Abz-Pharma Gmbh	Valproat-Ct	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Ratiopharm Gmbh	Valproinsäure	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Allemagne	Ratiopharm Gmbh	Valproinsäure Ratiopharm	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Ratiopharm Gmbh	Valproinsäure Ratiopharm	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Ratiopharm Gmbh	Valproinsäure Ratiopharm	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé pelliculé	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Grèce	Sanofi-Aventis Aebe	Depakine	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Grèce	Sanofi-Aventis Aebe	Depakine	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Grèce	Sanofi-Aventis Aebe	Depakine	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Grèce	Sanofi-Aventis Aebe	Depakine	Valproate de sodium 200mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Grèce	Sanofi-Aventis Aebe	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Grèce	Sanofi-Aventis Aebe	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 29.03mg Sachet, Valproate de sodium 66.66mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Grèce	Sanofi-Aventis Aebe	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 290.27mg Sachet, Valproate de sodium 666.6mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Grèce	Sanofi-Aventis Aebe	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 72.61mg Sachet, Valproate de sodium 166.76mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Grèce	Demo Abee	Hexaquin	Valproate de sodium 400mg Flacon	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Hongrie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable	Voie intraveineuse
Hongrie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 150mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Hongrie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 300mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Hongrie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 500mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Hongrie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Hongrie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Hongrie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 43.38mg/MI	Sirop	Voie orale
Hongrie	Sanofi-Aventis Zrt	Depakine	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Hongrie	Sanofi-Aventis Zrt	Depakine	Acide valproïque 50mg/MI	Sirop	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Hongrie	Sanofi-Aventis Zrt	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Hongrie	Sanofi-Aventis Zrt	Depakine Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Islande	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Islande	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Islande	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 60mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Islande	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Retard	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Islande	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI	Epilim	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Islande	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI	Epilim	Valproate de sodium 40mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Islande	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI	Epilim	Valproate de sodium 40mg/MI	Sirop	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Islande	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI	Epilim	Valproate de sodium 100mg Comprimé	Comprimé	Voie orale
Islande	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI	Epilim Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Islande	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI	Epilim Chrono	Acide valproïque 58mg Comprimé, Valproate de sodium 133.2mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Irlande	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI	Epilim Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Irlande	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI	Epilim Chronosphere	Acide valproïque 145.14mg Sachet, Valproate de sodium 333.3mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Irlande	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI	Epilim Chronosphere	Acide valproïque 29.03mg Sachet, Valproate de sodium 66.66mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Irlande	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI	Epilim Chronosphere	Acide valproïque 72.61mg Sachet, Valproate de sodium 166.76mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Irlande	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI	Epilim Enteric	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Irlande	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI	Epilim Enteric	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Italie	Eg S.P.A.	Acido Valproico E Sodio Valproato Eg	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Italie	Eg S.P.A.	Acido Valproico E Sodio Valproato Eg	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Italie	Ratiopharm Gmbh	Acido Valproico E Sodio Valproato Ratiopharm	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Italie	Ratiopharm Gmbh	Acido Valproico E Sodio Valproato Ratiopharm	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Italie	Ratiopharm Gmbh	Acido Valproico E Sodio Valproato Ratiopharm Ratiopharm	Acide valproïque 145mg G, Valproate de sodium 333mg G	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Italie	Sandoz S.P.A.	Acido Valproico Sandoz	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Italie	Sandoz S.P.A.	Acido Valproico Sandoz	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Italie	Sanofi Spa	Depakin	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Italie	Sanofi Spa	Depakin	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Italie	Sanofi Spa	Depakin	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Italie	Sanofi Spa	Depakin	Acide valproïque 145.14mg Sachet, Valproate de sodium 333.3mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Italie	Sanofi Spa	Depakin	Acide valproïque 217.75mg Sachet, Valproate de sodium 500.06mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Italie	Sanofi Spa	Depakin	Acide valproïque 29.03mg Sachet, Valproate de sodium 66.66mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Italie	Sanofi Spa	Depakin	Acide valproïque 290.27mg Sachet, Valproate de sodium 666.6mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Italie	Sanofi Spa	Depakin	Acide valproïque 72.61mg Sachet, Valproate de sodium 166.76mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Italie	Sanofi Spa	Depakin	Valproate de sodium 200mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Italie	Sanofi Spa	Depakin Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Italie	Sanofi Spa	Depakin Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Italie	Alfasigma S.p.A.	Depamag	Valproate de magnésium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Italie	Alfasigma S.p.A.	Depamag	Valproate de magnésium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Italie	Alfasigma S.p.A.	Depamag	Valproate de magnésium 10000mg/100 MI	Solution buvable	Voie orale
Italie	Sanofi Spa	Depamide	Valpromide 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Italie	Zentiva Italia Srl	Sodio Valproato	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Italie	Zentiva Italia Srl	Sodio Valproato	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Italie	Zentiva Italia Srl	Sodio Valproato	Valproate de sodium 200mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Italie	Zentiva Italia Srl	Sodio Valproato	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Italie	Zentiva Italia Srl	Sodio Valproato	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Lettonie	Orion Corporation	Absenor	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Lettonie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 500mg/5 MI	Solution injectable/pour perfusion	Voie intraveineuse
Lettonie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 150mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Lettonie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 300mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Lettonie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 500mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Lettonie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 50mg/MI	Sirop	Voie orale
Lettonie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex®	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Lettonie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex® Retard	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Lettonie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex® Retard	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Lettonie	Sanofi-Aventis Latvia Sia	Depakine	Valproate de sodium 57.64mg/MI	Sirop	Voie orale
Lettonie	Sanofi-Aventis Latvia Sia	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Lettonie	Sanofi-Aventis Latvia Sia	Depakine Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Lituanie	Orion Corporation	Absenor	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Lituanie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable/pour perfusion	Voie intraveineuse
Lituanie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 150mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Lituanie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 300mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Lituanie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 500mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Lituanie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Lituanie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 50mg/MI	Sirop	Voie orale
Lituanie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex Retard	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Lituanie	G.L. Pharma Gmbh	Convulex Retard	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Lituanie	Uab „Sanofi-Aventis Lietuva“	Depakine	Valproate de sodium 57.64mg/MI	Sirop	Voie orale
Lituanie	Uab „Sanofi-Aventis Lietuva“	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Lituanie	Uab „Sanofi-Aventis Lietuva“	Depakine Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Lituanie	Uab „Sanofi-Aventis Lietuva“	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 145.14mg Sachet, Valproate de sodium 333.3mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Lituanie	Uab „Sanofi-Aventis Lietuva“	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 217.75mg Sachet, Valproate de sodium 500.06mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Lituanie	Uab „Sanofi-Aventis Lietuva“	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 290.27mg Sachet, Valproate de sodium 666.6mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Lituanie	Uab „Sanofi-Aventis Lietuva“	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 72.61mg Sachet, Valproate de sodium 166.76mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Lituanie	Sandoz Pharmaceuticals D.D.	Valproate Sodium Sandoz	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Luxembourg	Sanofi Belgium	Depakine	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Luxembourg	Sanofi Belgium	Depakine	Valproate de sodium 60mg/MI	Sirop	Voie orale
Luxembourg	Sanofi Belgium	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Luxembourg	Sanofi Belgium	Depakine Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Luxembourg	Sanofi Belgium	Depakine Enteric	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Luxembourg	Sanofi Belgium	Depakine Enteric	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Luxembourg	Sanofi Belgium	Depakine Enteric	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Luxembourg	Sanofi Belgium	Depakine I.V.	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Luxembourg	Ratiopharm Gmbh	Valproat	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Luxembourg	Ratiopharm Gmbh	Valproat Ratiopharm	Acide valproïque 145mg G, Valproate de sodium 333mg G	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Luxembourg	Eurogenerics N.V./S.A.	Valproate Retard Eg	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Luxembourg	Eurogenerics N.V./S.A.	Valproate Retard Eg	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Luxembourg	Mylan Bvba/Sprl	Valproate Retard Mylan	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Luxembourg	Mylan Bvba/Sprl	Valproate Retard Mylan	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Malte	Sanofi Malta Ltd	Epilim	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Malte	Sanofi Malta Ltd	Epilim	Valproate de sodium 200mg/5 MI	Solution buvable	Voie orale
Malte	Sanofi Malta Ltd	Epilim Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Malte	Sanofi Malta Ltd	Epilim Chrono	Acide valproïque 58mg Comprimé, Valproate de sodium 133.2mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Malte	Sanofi Malta Ltd	Epilim Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Malte	Wockhardt Uk Ltd	Sodium Valproate Wockhardt Uk	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable/pour perfusion	Voie intraveineuse
Pays-Bas	Sanofi-Aventis Netherlands B.V.	Depakine	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Pays-Bas	Sanofi-Aventis Netherlands B.V.	Depakine	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Pays-Bas	Sanofi-Aventis Netherlands B.V.	Depakine	Valproate de sodium 40mg/MI	Sirop	Voie orale
Pays-Bas	Sanofi-Aventis Netherlands B.V.	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Sanofi-Aventis Netherlands B.V.	Depakine Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Pays-Bas	Sanofi-Aventis Netherlands B.V.	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 145.14mg Sachet, Valproate de sodium 333.3mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Sanofi-Aventis Netherlands B.V.	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 217.75mg Sachet, Valproate de sodium 500.06mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Sanofi-Aventis Netherlands B.V.	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 29.03mg Sachet, Valproate de sodium 66.66mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Sanofi-Aventis Netherlands B.V.	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 290.27mg Sachet, Valproate de sodium 666.6mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Sanofi-Aventis Netherlands B.V.	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 72.61mg Sachet, Valproate de sodium 166.76mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Sanofi-Aventis Netherlands B.V.	Depakine Enteric	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Pays-Bas	Sanofi-Aventis Netherlands B.V.	Depakine Enteric	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Pays-Bas	Sanofi-Aventis Netherlands B.V.	Depakine Enteric	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Pays-Bas	Apotex Europe B.V.	Natriumvalproaat Apotex	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Pays-Bas	Apotex Europe Bv	Natriumvalproaat Apotex	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Pays-Bas	Apotex Europe Bv	Natriumvalproaat Apotex	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Pays-Bas	Apotex Europe Bv	Natriumvalproaat Apotex	Valproate de sodium 300mg/5 MI	Solution buvable	Voie orale
Pays-Bas	Teva Nederland B.V.	Natriumvalproaat Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Centrafarm B.V.	Natriumvalproaat Chrono Cf	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Centrafarm B.V.	Natriumvalproaat Chrono Cf	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Sandoz B.V.	Natriumvalproaat Chrono Sandoz	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Pays-Bas	Sandoz B.V.	Natriumvalproaat Chrono Sandoz	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Sandoz B.V.	Natriumvalproaat Sandoz	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Sandoz B.V.	Natriumvalproaat Sandoz	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Teva Nederland B.V.	Natriumvalproaat Teva	Acide valproïque 145mg G, Valproate de sodium 333mg G	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Pharmachemie B.V	Orfiril	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable	Voie intraveineuse
Pays-Bas	Pharmachemie B.V	Orfiril Cr	Valproate de sodium 300mg Gélule	Gélule à libération modifiée	Voie orale
Pays-Bas	Pharmachemie B.V	Orfiril Cr	Valproate de sodium 1000mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Pharmachemie B.V	Orfiril Cr	Valproate de sodium 500mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Norvège	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable	Voie intraveineuse
Norvège	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Norvège	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Norvège	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Norvège	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 60mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Norvège	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Norvège	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 150mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Norvège	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 300mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Norvège	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 1000mg Granulés	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Norvège	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 500mg Granulés	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Pologne	Orion Corporation	Absenor	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pologne	Orion Corporation	Absenor	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pologne	G.L. Pharma GmbH	Convival Chrono	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pologne	G.L. Pharma GmbH	Convulex	Acide valproïque 150mg Gélule	Gélule	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Pologne	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 300mg Gélule	Gélule	Voie orale
Pologne	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Acide valproïque 500mg Gélule	Gélule	Voie orale
Pologne	G.L. Pharma Gmbh	Convulex	Valproate de sodium 50mg/MI	Sirop	Voie orale
Pologne	Sanofi-Aventis France	Depakine	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Pologne	Sanofi-Aventis France	Depakine	Valproate de sodium 40mg/MI	Sirop	Voie orale
Pologne	Sanofi-Aventis Sp Z.O.O.	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pologne	Sanofi-Aventis Sp Z.O.O.	Depakine Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pologne	Sanofi-Aventis Sp Z.O.O.	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 145.14mg Sachet, Valproate de sodium 333.3mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Pologne	Sanofi-Aventis Sp Z.O.O.	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 217.75mg Sachet, Valproate de sodium 500.06mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Pologne	Sanofi-Aventis Sp Z.O.O.	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 29.03mg Sachet, Valproate de sodium 66.66mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Pologne	Sanofi-Aventis Sp Z.O.O.	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 290.27mg Sachet, Valproate de sodium 666.6mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Pologne	Sanofi-Aventis Sp Z.O.O.	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 72.61mg Sachet, Valproate de sodium 166.76mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Pologne	Pharmaswiss česká Republika S.R.O.	Dipromal	Valproate de magnésium 200mg Comprimé	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	Sandoz Gmbh	Valprolek	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pologne	Sandoz Gmbh	Valprolek	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A.	ácido Valpróico Generis	Acide valproïque 400mg/4 MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A.	ácido Valpróico Generis	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A.	ácido Valpróico Generis	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Sandoz Farmacêutica Lda.	ácido Valpróico Sandoz	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Sandoz Farmacêutica Lda.	ácido Valpróico Sandoz	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Sanofi - Produtos Farmaceuticos Lda	Depakine	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Portugal	Sanofi - Produtos Farmaceuticos Lda	Depakine	Valproate de sodium 200mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Portugal	Sanofi - Produtos Farmaceuticos Lda	Depakine	Valproate de sodium 40mg/MI	Sirop	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Portugal	Sanofi - Produtos Farmaceuticos Lda	Depakine Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Sanofi - Produtos Farmaceuticos Lda	Depakine Chrono 300	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Sanofi - Produtos Farmaceuticos Lda	Depakine Chrono 300	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Sanofi - Produtos Farmaceuticos Lda	Depakine Chrono 500	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Sanofi - Produtos Farmaceuticos Lda	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 14.51mg Sachet, Valproate de sodium 33.33mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Sanofi - Produtos Farmaceuticos Lda	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 145.14mg Sachet, Valproate de sodium 333.3mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Portugal	Sanofi - Produtos Farmaceuticos Lda	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 217.75mg Sachet, Valproate de sodium 500.06mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Sanofi - Produtos Farmaceuticos Lda	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 29.03mg Sachet, Valproate de sodium 66.66mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Sanofi - Produtos Farmaceuticos Lda	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 290.27mg Sachet, Valproate de sodium 666.6mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Sanofi - Produtos Farmaceuticos Lda	Depakine Chronosphere	Acide valproïque 72.61mg Sachet, Valproate de sodium 166.76mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Tecnifar, Indústria Técnica Farmacêutica, Sa	Diplexil	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable	Voie intraveineuse
Portugal	Tecnifar, Indústria Técnica Farmacêutica, Sa	Diplexil	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Tecnifar, Indústria Técnica Farmacêutica, Sa	Diplexil	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro-résistant	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Portugal	Tecnifar, Indústria Técnica Farmacêutica, Sa	Diplexil	Valproate de sodium 200mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Portugal	Tecnifar, Indústria Técnica Farmacêutica, Sa	Diplexil	Valproate de sodium 150mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Tecnifar, Indústria Técnica Farmacêutica, Sa	Diplexil	Valproate de sodium 300mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Tecnifar, Indústria Técnica Farmacêutica, Sa	Diplexil	Valproate de sodium 1000mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Tecnifar, Indústria Técnica Farmacêutica, Sa	Diplexil	Valproate de sodium 500mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Tecnifar, Indústria Técnica Farmacêutica, Sa	Diplexil-R	Valproate Semisodium 269.1mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Portugal	Tecnifar, Indústria Técnica Farmacêutica, Sa	Diplexil-R	Valproate Semisodium 538.2mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Portugal	Ratiopharm-Comercio E Industria De Produtos Farmaceuticos Lda	Ácido Valpróico Ratiopharm 500 mg Comprimidos de libertação prolongada	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Portugal	Ratiopharm-Comercio E Industria De Produtos Farmaceuticos Lda	Ácido Valpróico Ratiopharm 300 mg Comprimidos de libertação prolongada	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Roumanie	Lannacher Heilmittel Ges.M.B.H.,	Convulex	Acide valproïque 150mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Roumanie	Lannacher Heilmittel Ges.M.B.H.,	Convulex	Acide valproïque 300mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Roumanie	Lannacher Heilmittel Ges.M.B.H.,	Convulex	Acide valproïque 500mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Roumanie	Sanofi-Aventis France	Depakine	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Roumanie	Sanofi-Aventis France	Depakine	Valproate de sodium 57.64mg/MI	Sirop	Voie orale
Roumanie	Sanofi-Aventis France	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Roumanie	Sanofi-Aventis France	Depakine Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Roumanie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 300mg/5 MI	Solution buvable	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Roumanie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 150mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Roumanie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 300mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Roumanie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 1000mg Sachet	Granules à libération prolongée en sachet	Voie orale
Roumanie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 500mg Sachet	Granulés à libération prolongée en sachet	Voie orale
Roumanie	Arena Group S.A	Valepil	Valproate de sodium 200mg/5 MI	Sirop	Voie orale
Slovaquie	G.L. Pharma GmbH	Convulex	Acide valproïque 150mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Slovaquie	G.L. Pharma GmbH	Convulex	Acide valproïque 300mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Slovaquie	G.L. Pharma GmbH	Convulex	Acide valproïque 500mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Slovaquie	G.L. Pharma GmbH	Convulex	Valproate de sodium 300mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Slovaquie	G.L. Pharma GmbH	Convulex	Valproate de sodium 50mg/MI	Sirop	Voie orale
Slovaquie	G.L. Pharma GmbH	Convulex Cr	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Slovaquie	Sanofi-Aventis Slovakia Sro	Depakine	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Slovaquie	Sanofi-Aventis Slovakia Sro	Depakine	Valproate de sodium 57.64mg/MI	Sirop	Voie orale
Slovaquie	Sanofi-Aventis Slovakia Sro	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Slovaquie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable	Voie intraveineuse
Slovaquie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Slovaquie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Slovaquie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 600mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Slovaquie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 150mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Slovaquie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 300mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Slovaquie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 1000mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Slovaquie	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Slovaquie	Ratiopharm GmbH	Valpro	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Slovaquie	Sandoz Pharmaceuticals D.D.	Valproát Chrono Sandoz	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Slovaquie	Sandoz Pharmaceuticals D.D.	Valproát Chrono Sandoz	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Slovénie	Sanofi-Aventis D.O.O.	Depakine Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Slovénie	Sanofi-Aventis D.O.O.	Depakine Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Espagne	G.E.S. Genéricos Españoles Laboratorio, S.A.	ácido Valproico G.E.S	Valproate de sodium 400mg Flacon	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Espagne	Sanofi-Aventis, S.A.	Depakine	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Espagne	Sanofi-Aventis, S.A.	Depakine	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Espagne	Sanofi-Aventis, S.A.	Depakine	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Espagne	Sanofi-Aventis, S.A.	Depakine	Valproate de sodium 200mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Espagne	Sanofi-Aventis, S.A.	Depakine Crono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Espagne	Sanofi-Aventis, S.A.	Depakine Crono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Espagne	Sanofi-Aventis, S.A.	Depakine Crono	Acide valproïque 145mg Comprimé, Valproate de sodium 333mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Espagne	Sanofi-Aventis, S.A.	Depakine Crono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Suède	Orion Corporation	Absenor	Valproate de sodium 100mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Suède	Orion Corporation	Absenor	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Suède	Orion Corporation	Absenor	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Suède	Orion Corporation	Absenor	Valproate de sodium 200mg/MI	Solution buvable en gouttes	Voie orale
Suède	Orion Corporation	Absenor	Valproate de sodium 60mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Suède	Orion Corporation	Absenor Depot	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Suède	Orion Corporation	Absenor Depot	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Suède	Sanofi Ab	Ergenyl	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Suède	Sanofi Ab	Ergenyl	Valproate de sodium 100mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Suède	Sanofi Ab	Ergenyl	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Suède	Sanofi Ab	Ergenyl	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Suède	Sanofi Ab	Ergenyl	Valproate de sodium 200mg/MI	Solution buvable en gouttes	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Suède	Sanofi Ab	Ergenyl	Valproate de sodium 60mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Suède	Sanofi Ab	Ergenyl Retard	Acide valproïque 145.14mg Sachet, Valproate de sodium 333.3mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Suède	Sanofi Ab	Ergenyl Retard	Acide valproïque 29.03mg Sachet, Valproate de sodium 66.66mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Suède	Sanofi Ab	Ergenyl Retard	Acide valproïque 72.61mg Sachet, Valproate de sodium 166.76mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Suède	Sanofi Ab	Ergenyl Retard	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Suède	Sanofi Ab	Ergenyl Retard	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Suède	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 150mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Suède	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Suède	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 150mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Suède	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 300mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Suède	Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	Valproate de sodium 500mg Granulés	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	G.L. Pharma GmbH	Convulex	Acide valproïque 150mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Royaume-Uni	G.L. Pharma GmbH	Convulex	Acide valproïque 300mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Royaume-Uni	G.L. Pharma GmbH	Convulex	Acide valproïque 500mg Capsule	Capsule molle gastro- résistante	Voie orale
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Depakote	Valproate Semisodium 269.1mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Depakote	Valproate Semisodium 538.2mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim	Valproate de sodium 400mg/MI	Lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Voie intraveineuse
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim	Valproate de sodium 40mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim	Valproate de sodium 40mg/MI	Sirop	Voie orale
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim	Valproate de sodium 100mg Comprimé	Comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim Chrono	Acide valproïque 145.14mg Comprimé, Valproate de sodium 333.3mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim Chrono	Acide valproïque 58mg Comprimé, Valproate de sodium 133.2mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim Chrono	Acide valproïque 87mg Comprimé, Valproate de sodium 199.8mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim Chronosphere	Acide valproïque 14.51mg Sachet, Valproate de sodium 33.33mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim Chronosphere	Acide valproïque 145.14mg Sachet, Valproate de sodium 333.3mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim Chronosphere	Acide valproïque 217.75mg Sachet, Valproate de sodium 500.06mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim Chronosphere	Acide valproïque 29.03mg Sachet, Valproate de sodium 66.66mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim Chronosphere	Acide valproïque 290.27mg Sachet, Valproate de sodium 666.6mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd	Epilim Chronosphere	Acide valproïque 72.61mg Sachet, Valproate de sodium 166.76mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	Desitin Arzneimittel GmbH	Episenta	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable	Voie intraveineuse
Royaume-Uni	Desitin Arzneimittel GmbH	Episenta	Valproate de sodium 150mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Royaume-Uni	Desitin Arzneimittel GmbH	Episenta	Valproate de sodium 300mg Gélule	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	Desitin Arzneimittel GmbH	Episenta	Valproate de sodium 1000mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	Desitin Arzneimittel GmbH	Episenta	Valproate de sodium 500mg Sachet	Granulés à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	G.L. Pharma GmbH	Epival Cr	Valproate de sodium 300mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	G.L. Pharma GmbH	Epival Cr	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	Norton Healthcare Ltd T/A Ivax Pharmaceuticals Uk	Kentlim Opd	Valproate de sodium Bp 200mg	Solution buvable	Voie orale
Royaume-Uni	Winthrop Pharmaceuticals Uk Ltd	Sodium Valproate	Valproate de sodium 40mg/MI	Solution buvable	Voie orale
Royaume-Uni	Norton Healthcare Ltd T/A Ivax Pharmaceuticals Uk	Sodium Valproate Ivax	Valproate de sodium 200mg/5 MI	Solution buvable	Voie orale
Royaume-Uni	Noridem Enterprises Ltd	Sodium Valproate Noridem Enterprises	Valproate de sodium 400mg Flacon	Poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion	Voie intraveineuse
Royaume-Uni	Teva Uk Limited	Sodium Valproate Teva	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	D.C.I. et Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Royaume-Uni	Teva UK Limited	Sodium Valproate Teva	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Royaume-Uni	Winthrop Pharmaceuticals Uk Ltd	Sodium Valproate Winthrop	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Royaume-Uni	Winthrop Pharmaceuticals Uk Ltd	Sodium Valproate Winthrop	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Royaume-Uni	Wockhardt UK Ltd	Sodium Valproate Wockhardt	Valproate de sodium 100mg/MI	Solution injectable/pour perfusion	Voie intraveineuse
Royaume-Uni	Wockhardt UK Ltd	Sodium Valproate Wockhardt	Valproate de sodium 200mg	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Royaume-Uni	Wockhardt UK Ltd	Sodium Valproate Wockhardt	Valproate de sodium 200mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Royaume-Uni	Wockhardt UK Ltd	Sodium Valproate Wockhardt	Valproate de sodium 500mg Comprimé	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Royaume-Uni	Wockhardt UK Ltd	Sodium Valproate Wockhardt	Valproate de sodium 200mg/5 MI	Solution buvable	Voie orale
Royaume-Uni	Wockhardt UK Ltd	Sodium Valproate Wockhardt UK	Valproate de sodium 500mg	Comprimé gastro- résistant	Voie orale
Royaume-Uni	Norton Healthcare Ltd T/A Ivax Pharmaceuticals Uk	Valpal	Valproate de sodium 200mg/5 MI	Solution buvable	Voie orale

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le 8 mars 2017, la France a lancé une procédure en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au PRAC d'évaluer l'incidence des préoccupations concernant l'efficacité des mesures de minimisation des risques sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des substances apparentées au valproate, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des/de l'autorisation(s) de mise sur le marché des produits concernée(s).

Le PRAC a adopté une recommandation le 8 février 2018, qui a ensuite été prise en considération par le CMD(h), conformément à l'article 107 duodecies de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Au cours des consultations que le PRAC a menées dans cette procédure, de nouveaux sujets de préoccupation sont apparus, outre l'effet néfaste, bien connu et documenté, sur le fœtus lors d'une exposition *in utero*. L'incidence éventuelle d'une utilisation paternelle du valproate, l'effet potentiel sur la descendance de troisième génération et les effets potentiels sur les mitochondries (toxicité mitochondriale) ont été discutés.

En ce qui concerne l'exposition via le fluide séminal, une estimation de l'aire sous la courbe (ASC) du valproate a été effectuée chez une femme à la suite d'une exposition vaginale au valproate via le fluide séminal d'un homme traité par le valproate. Il en est résulté une valeur plus de 25 000 fois inférieure à l'ASC observée chez une femme traitée oralement par une dose équivalente (dose orale unique de 500 mg). Il est possible de conclure qu'il est extrêmement improbable que le valproate, s'il est utilisé par un patient de sexe masculin, puisse provoquer des effets indésirables sur l'embryon ou le fœtus par cette voie d'administration. Le PRAC a demandé la réalisation d'une étude rétrospective observationnelle pour caractériser davantage ce risque théorique.

Les modifications génétiques se répartissent en deux catégories : les mutations génétiques et les aberrations chromosomiques. Il semble théoriquement possible que des mutations génétiques présentes dans les spermatozoïdes soient transmises à la descendance. Les tests de dépistage de mutations génétiques se sont toutefois avérés négatifs. De ce fait, ce type de transmission n'est pas susceptible d'avoir lieu pour le valproate. Le PRAC recommande par conséquent que d'autres tests soient effectués (par exemple le test *in vitro* du lymphome de souris) afin d'examiner plus en détail cette hypothèse. Plusieurs tests destinés à déceler les lésions chromosomiques se sont avérés positifs. De graves lésions chromosomiques devraient conduire à une mortalité des spermatozoïdes/une fertilité réduite et non à une transmission des mutations à la descendance. On ne sait pas si de légères lésions chromosomiques peuvent être transmises à la descendance. Une évaluation plus précise est recommandée par le PRAC.

Le mécanisme épigénétique fait référence à la possibilité que des modifications de l'expression génique dans les gamètes soient transmises à l'expression génique dans l'embryon (par exemple par des modifications de la méthylation de l'ADN). Cette transmission est théoriquement possible par des modifications de l'expression génique dans les spermatozoïdes des adultes de sexe masculin ou par des modifications du développement des cellules germinales embryonnaires. Une expérience a montré qu'une modification de l'expression génique (un gène) chez une souris mâle après exposition à un inhibiteur (autre que le valproate) de l'histone désacétylase (HDAC) a également été observée chez la descendance de cette souris (Jia et al, 2015)¹. La transmission est

¹ Jia H, Morris CD, Williams RM, Loring JF, Thomas EA. HDAC inhibition imparts beneficial transgenerational effects in Huntington's disease mice via altered DNA and histone methylation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jan 6; 112(1):E56-64.

donc possible, en principe. Une expérience transgénérationnelle menée chez des souris a montré qu'une administration de valproate pendant la grossesse (10^{ème} jour) a produit des symptômes analogues à l'autisme et une expression accrue de plusieurs protéines cérébrales jusqu'à la troisième génération des descendants. Mais cela n'a pas été démontré pour les effets tératogènes car des malformations chez les descendants de première génération n'ont pas été observées chez les descendants de deuxième et de troisième génération (Choi et al, 2016)². Bien que plusieurs limitations soient à noter, l'étude suggère l'existence d'un effet transgénérationnel. Le PRAC convient que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer si le valproate peut effectivement induire des altérations transgénérationnelles de l'expression génique chez la descendance mais aussi les types d'effets que cela implique.

En outre, un aperçu des effets sur les mitochondries publiés dans la littérature indique des effets indésirables connus tels qu'une toxicité hépatique, une pathologie ressemblant à un syndrome de Reye, une pancréatite et une déficience immunitaire (leucopénie). Il n'est pas clairement prouvé que le dysfonctionnement mitochondrial causé par le valproate soit associé au développement de l'autisme. Le PRAC est d'avis que les données actuellement disponibles ne justifient pas que des études supplémentaires soient menées sur l'association potentielle entre le dysfonctionnement mitochondrial et l'autisme.

Dans la précédente révision européenne (2014)³, plusieurs mesures éducatives à l'encontre des patients et des professionnels de santé ont été recommandées. Néanmoins, comme le montrent les données examinées dans cette procédure, les mesures éducatives n'ont pas atteint le public visé à un niveau satisfaisant afin d'avoir un impact significatif sur les prescriptions.

Les données d'utilisation issues de l'étude commune d'utilisation du médicament (EUM) en cours ainsi que d'autres données (enquêtes, enquêtes nationales, observations anecdotiques, etc.) qui ont été évaluées dans la présente procédure de saisine indiquent que le valproate est toujours utilisé par une proportion considérable des femmes en âge de procréer (FAP), dans différents États membres dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires.

Une vaste consultation a été lancée à la demande du PRAC pour recueillir les dernières informations en termes de connaissances scientifiques et cliniques avec la consultation de deux groupes scientifiques (neurologie et psychiatrie), et pour collecter des renseignements auprès des professionnels de santé, des patientes elles-mêmes ainsi que de leur famille, des organisations de patients (audience publique, réunion des parties prenantes) qui militent pour mieux caractériser et renforcer la sensibilisation au risque d'effet néfaste sur le fœtus lors de l'utilisation du valproate pendant la grossesse. Il est clairement ressorti de ces consultations que les spécialistes sont conscients des risques évoqués, mais les informations n'atteignent pas les patients en temps utile et de façon efficace.

Outre des mesures de sensibilisation aux risques du valproate, les différentes consultations d'experts ont apporté des recommandations claires pour restreindre l'utilisation du valproate. Elles ont également permis d'acquérir de l'expérience à partir des pratiques cliniques en ce qui concerne la prise en charge des femmes qui envisagent une grossesse, ou qui sont enceintes. En particulier, l'expérience acquise par les professionnels de santé quant à l'interruption du traitement par le valproate ou au passage à un autre traitement a été partagée. Afin d'obtenir des informations supplémentaires solides sur l'interruption du traitement par le valproate et le passage à un autre traitement, le PRAC a

² Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF, et al. The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. *Sci Rep.* 2016 Nov 7;6:36250

³

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

demandé la réalisation d'une étude observationnelle pour identifier et évaluer les meilleures pratiques pour passer à un autre traitement que par le valproate dans la pratique clinique.

En ce qui concerne la planification familiale/d'une grossesse dans le cas d'une patiente épileptique, le PRAC a également souligné qu'un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par le valproate et envisager des alternatives de traitement. Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse, et avant d'interrompre la contraception. S'il n'est pas possible de passer à un autre traitement, la femme doit recevoir des conseils complémentaires sur les risques du valproate pour l'enfant à naître afin qu'elle puisse prendre une décision éclairée en toute connaissance de cause quant à sa planification familiale.

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a recommandé d'apporter des modifications aux informations sur le produit, en particulier pour contre-indiquer son utilisation chez les femmes en âge de procréer qui ne répondent pas aux conditions du programme de prévention de la grossesse, et d'établir une communication avec les professionnels de santé par le biais d'une communication directe aux professionnels de santé (CDPS). Un programme de prévention de la grossesse sera mis en place en conséquence pour prévenir l'exposition au valproate pendant la grossesse du fait d'un risque important d'effet néfaste à vie associé à cette utilisation. Des mesures éducatives sont nécessaires afin de permettre l'information des professionnels de santé et des patients au sujet des risques associés au valproate chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer et des mesures nécessaires pour minimiser le risque d'une exposition au valproate pendant la grossesse. Le PRAC réitère qu'une version unique des matériels éducatifs est diffusée dans chaque État membre, le cas échéant. Les TMM sont encouragés à collaborer et à se concerter avec les autorités nationales compétentes pour faciliter la diffusion du matériel éducatif reconnu.

Le PRAC a recommandé la mise en place d'un guide des professionnels de santé pour s'assurer que les prescripteurs du valproate sont conscients des risques associés à l'utilisation de ce produit chez les filles, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes et a demandé que les patients soient également informés de ces risques de façon appropriée. Le guide devrait mieux exposer le programme de prévention de la grossesse et les conditions à satisfaire avant de débiter le traitement par le valproate. Une réévaluation au moins une fois par an de la nécessité d'un traitement par le valproate et la considération d'alternatives de traitement chez les filles ayant eu leurs premières règles et les femmes en âge de procréer doivent être incluses. En outre, le guide doit familiariser les prescripteurs avec les actions clés visant à limiter les risques associés à l'utilisation du valproate chez les filles et les femmes exposées en utilisant le guide du patient et le formulaire de reconnaissance. Le guide des professionnels de santé doit comprendre la recommandation d'informer les parents des jeunes filles qui utilisent le valproate de la nécessité de contacter leur médecin spécialiste une fois leur fille réglée, des informations sur la nécessité de passer à un autre traitement lorsqu'une grossesse est envisagée et sur la nécessité de communiquer le formulaire de reconnaissance de risque et la carte patient, au moins une fois par an.

Le PRAC a recommandé qu'une carte patient soit mise à disposition dans tous les États membres et pour tous les patients sous valproate. Les informations relatives à la carte patient doivent être brèves et concises en ce qui concerne l'efficacité du produit mais aussi l'effet néfaste pour un enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse. L'utilisation d'une contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement doit être mentionnée ainsi qu'un rappel de réévaluation annuelle. Des conseils sur la continuation du traitement ainsi que la nécessité de contacter le médecin lorsqu'une grossesse est envisagée ou suspectée doivent également être inclus. Cette carte patient doit être jointe à l'emballage extérieur pour rappeler la discussion entre le pharmacien et le patient au moment de la délivrance du produit.

Le PRAC a recommandé que le guide du patient destiné aux filles, aux adolescentes et aux femmes à qui le valproate a été prescrit soit perfectionné et amélioré. Le guide du patient doit fournir des

informations exhaustives sur les risques pour l'enfant à naître associés à une exposition *in utero* au valproate et aux substances apparentées, les détails du programme de prévention de la grossesse destiné à éviter l'exposition au valproate pendant la grossesse et les actions requises pour les femmes enceintes ou envisageant une grossesse. Afin de fournir des informations adéquates, il doit être adapté aux différentes situations rencontrées durant toute la durée de la vie d'une femme et être approprié à l'âge: la première prescription, les femmes qui continuent leur traitement par le valproate et n'envisagent pas de grossesse, les femmes en âge de procréer qui continuent leur traitement par le valproate et envisagent une grossesse, les femmes enceintes (grossesse non prévue) qui continuent leur traitement par le valproate. Ce guide doit être transmis au patient.

Le PRAC a également examiné le formulaire annuel de reconnaissance de risque qui doit être utilisé et documenté au début du traitement et à chaque examen annuel du traitement par le valproate par un médecin spécialiste.

Le PRAC, compte tenu de l'ensemble des éléments de preuve ainsi que des domaines dans lesquels les informations sont limitées, a demandé plusieurs mesures afin de caractériser davantage les risques, renforcer la sensibilisation aux risques, restreindre l'utilisation et mesurer l'efficacité des mesures actuellement proposées. L'étude d'utilisation du médicament (EUM) actuellement en cours doit être adaptée et poursuivie pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques mises à jour, notamment les conditions du programme de prévention de la grossesse et pour caractériser davantage les schémas de prescription du valproate. Il convient d'effectuer une enquête auprès des professionnels de santé destinée à évaluer leurs connaissances et leur comportement vis-à-vis des nouvelles restrictions figurant dans les informations sur le produit et à déterminer s'ils ont reçu la communication directe aux professionnels de santé (CDPS) et les matériels éducatifs, et une autre enquête auprès des patients destinée à évaluer la réception des matériels éducatifs. Une étude de sécurité post-autorisation (ESPA) utilisant des données préférablement issues de registres existants doit être effectuée pour caractériser davantage le syndrome fœtal de l'anticonvulsivant chez les enfants soumis à une exposition *in utero* au valproate par rapport à d'autres médicaments antiépileptiques. Dans le souci d'accroître les connaissances sur l'association entre une exposition paternelle *in utero* au valproate et le risque d'anomalies congénitales et de troubles du développement neurologique, y compris l'autisme chez les descendants, une étude rétrospective observationnelle est en outre recommandée. De plus, une étude observationnelle visant à évaluer et identifier les meilleures pratiques pour interrompre le traitement et passer à un autre traitement que par le valproate sera effectuée.

Les TAMM sont fortement encouragés à collaborer à la production des mesures demandées et à effectuer des études communes.

L'une des demandes des patients et des membres de leur famille consultés a été la mise en place d'un rappel visuel sur l'emballage extérieur pour mettre en garde les femmes sur l'effet néfaste pour l'enfant à naître et aussi leur conseiller rapidement d'utiliser une contraception efficace. Le PRAC a reconnu que ce rappel visuel sur l'emballage extérieur est important pour mettre en garde le patient sur le risque et l'inviter à consulter un médecin. Il a dès lors demandé l'inclusion d'un rappel visuel sur l'emballage extérieur. Outre le texte en encadré, un symbole/pictogramme peut être inclus, dont les détails devront être adaptés au niveau national.

Compte tenu des questions relatives à la sécurité en cours de discussion et de l'ensemble des conditions de la minimisation des risques visant à minimiser l'exposition pendant la grossesse, tous les TAMM doivent avoir mis en place un plan de gestion des risques.

Les médicaments continueront de figurer dans la liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que:

- le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant des substances apparentées au valproate.
- Le PRAC a pris en compte la totalité des données présentées pour le valproate et les substances apparentées en ce qui concerne les risques tératogène et neurodéveloppemental, leur utilisation dans la pratique clinique et l'efficacité des mesures de minimisation des risques qui ont été prises; y compris les réponses soumises par les titulaires d'autorisations de mises sur le marché par écrit, ainsi que les conclusions des groupes scientifiques consultatifs en neurologie et en psychiatrie. Le PRAC a en outre pris en compte les avis des organisations de patients, des familles, des soignants et des professionnels de santé lors d'une audience publique et d'une réunion spéciale.
- Le PRAC a confirmé le risque connu d'une exposition intra-utérine au valproate et aux substances apparentées, associée à une augmentation du risque de troubles du développement et d'anomalies congénitales chez les descendants. Aucune nouvelle information significative n'a été identifiée en ce qui concerne ce risque.
- Le PRAC a conclu que les mesures de minimisation des risques mises en place n'ont pas été suffisamment efficaces pour prévenir une exposition in utero involontaire au valproate et aux substances apparentées dans toutes les indications.
- Le PRAC a conclu que les mesures de minimisation des risques pour les médicaments contenant du valproate ou des substances apparentées doivent être renforcées par des contre-indications dans toutes les indications (l'épilepsie, les troubles bipolaires et la prophylaxie des crises migraineuses) chez les femmes/filles en âge de procréer sauf si les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies.
- Le PRAC a estimé que le programme de prévention de la grossesse doit refléter que dans l'indication de l'épilepsie, si une femme envisage une grossesse, un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'épilepsie, doit réévaluer le traitement par le valproate et envisager des alternatives de traitement. Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse, et avant d'interrompre la contraception. S'il n'est pas possible de passer à un autre traitement, la femme doit recevoir des conseils complémentaires sur les risques du valproate pour l'enfant à naître afin qu'elle puisse prendre une décision éclairée en toute connaissance de cause quant à sa planification familiale.
- En cas d'utilisation pendant la grossesse dans le traitement de l'épilepsie, le PRAC a conclu que ces médicaments sont contre-indiqués sauf s'il n'existe pas d'alternative de traitement appropriée. En cas d'utilisation dans le traitement des troubles bipolaires et de la prophylaxie des crises migraineuses, ces produits sont contre-indiqués pendant la grossesse.
- De plus, le PRAC a recommandé d'apporter d'autres modifications aux informations sur le produit telles que des mises en garde et des précautions d'utilisation ainsi que des informations mises à jour sur les risques liés à l'exposition au cours de la grossesse afin de mieux informer les professionnels de santé et les patientes.
- Le PRAC a en outre conclu qu'il est nécessaire de mettre à jour les matériels éducatifs destinés à informer pleinement les patients et les professionnels de santé sur les risques pour l'enfant à naître exposé *in utero* au valproate, et de mettre en œuvre des mesures supplémentaires de minimisation des risques telles qu'un rappel visuel sur l'emballage extérieur, une carte patient et un formulaire de reconnaissance pour sensibiliser aux risques et à la nécessité de recourir à une contraception. Le PRAC a également recommandé des études

post-autorisation pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques. Les éléments essentiels d'une communication directe aux professionnels de santé ont été convenus, ainsi que le calendrier de sa diffusion.

- Le PRAC a également examiné les preuves scientifiques sur le risque de malformations et de troubles du développement neurologique chez les descendants suite à une exposition paternelle ainsi que le risque de malformations et de troubles du développement neurologique chez les descendants de troisième génération. Il a en conséquence estimé que des recherches supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions. Le PRAC a demandé que des études post-autorisation soient réalisées.

Compte tenu de ce qui précède, le comité considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des substances apparentées au valproate demeure favorable sous réserve des conditions des autorisations de mise sur le marché convenues, et compte tenu des modifications des informations sur le produit convenues et des autres mesures de minimisation des risques.

Par conséquent, le comité a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant des substances apparentées au valproate.

Position du CMD(h)

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMD(h) approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Le CMD(h) accuse réception des courriers reçus du TAMM (Laboratoires Aguettant, France) des médicaments contenant des formulations injectables (par voie intraveineuse; IV) de valproate, et demandant plus de clarté sur la mise en place des activités de pharmacovigilance et des mesures de minimisation des risques adoptées par le PRAC pour la formulation IV indiquée dans la prise en charge temporaire de l'épilepsie lorsqu'une administration par voie orale n'est pas possible.

Le TAMM a demandé au CMD(h) de clarifier la mise en œuvre des conclusions du PRAC pour les formes injectables en différenciant davantage les activités de minimisation des risques de routine/supplémentaires à considérer pour les produits non injectables et celles applicables également aux produits injectables.

Le CMD(h) a donc indiqué que les modifications des informations sur le produit et des autres mesures de routine visant à informer l'ensemble des professionnels de santé et les patients du risque pour le fœtus lorsque le valproate est pris pendant la grossesse sont applicables à tous les médicaments contenant du valproate ou des substances apparentées, quelle que soit la voie d'administration. En outre, un plan de gestion des risques doit être élaboré pour tous les médicaments.

Pour les mesures de minimisation des risques suivantes, le CMD(h) a indiqué que:

en ce qui concerne le rappel visuel sur l'emballage extérieur, il est considéré comme étant essentiel de rappeler aux professionnels de santé que le valproate ne doit pas être administré aux femmes en âge de procréer (FAP) qui ne répondent pas aux exigences du programme de prévention de la grossesse, ou aux femmes enceintes, ce qui lance un débat sur les risques du valproate pour le patient. Ce rappel visuel peut être particulièrement important dans la mesure où les prescripteurs de formulations IV de valproate sont censés être différents des prescripteurs habituels ciblés durant la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques supplémentaires. Le rappel visuel est jugé important et doit figurer sur l'emballage extérieur de toute formulation ou présentation de valproate.

Les matériels éducatifs (c'est-à-dire le guide des professionnels de santé et le guide du patient) sont également jugés pertinents pour les formes injectables des produits contenant du valproate ou des substances apparentées et il convient donc de les mettre en place. En effet, le guide des professionnels de santé fournit aux professionnels de santé un rappel des conditions qui s'appliquent pour l'administration du valproate (par exemple, le programme de prévention de la grossesse), de la nécessité de discuter des risques pour le patient et de vérifier l'absence de grossesse. D'autre part, étant donné que les formulations IV de valproate seront probablement administrées par des professionnels de santé autres que les médecins traitants habituels, le fait d'avoir mis en place un guide destiné aux professionnels de santé pour ces produits est essentiel. Ce guide des professionnels de santé sera par conséquent fourni aux prescripteurs des produits contenant une formulation IV de valproate. Pour les patients de sexe féminin, il peut y avoir des situations dans lesquelles le traitement par le valproate est initié par une formulation IV (avant de passer à une administration orale de valproate). Une communication rapide des informations complètes concernant les risques du valproate est jugée essentielle.

Pour ce qui est de la transmission de la CDPS, tous les TAMM sont invités à collaborer afin de préparer et faire circuler une même CDPS dans chaque État membre et tous les TAMM fabriquant

des produits contenant du valproate ou des substances apparentées sont tenus de participer à la diffusion de l'information, quelle que soit la voie d'administration de leur(s) médicament(s). Les informations de la CDPS faisant état des risques et des nouvelles contre-indications et des autres mesures de minimisation des risques sont applicables à toutes les formulations.

En ce qui concerne la carte patient, le CMD(h) a précisé que les informations se veulent être un rappel en cas d'utilisation à long terme du valproate. Les formulations injectables étant indiquées uniquement pour une utilisation de courte durée, la carte patient est plus susceptible d'avoir un intérêt limité. D'autre part, cette carte patient doit être jointe à l'emballage des médicaments contenant du valproate ou des substances apparentées, et sert de rappel supplémentaire pendant leur délivrance. Dans le cas de patients chez qui le traitement a été initié avec des formulations IV de valproate puis poursuivi par des formes orales de produits contenant du valproate, la carte patient sera communiquée au moment de la délivrance des produits oraux contenant du valproate. Par conséquent, on estime que la carte patient n'est pas requise pour les formulations injectables de produits contenant du valproate ou des substances apparentées.

Le formulaire annuel de reconnaissance de risque pour les formulations injectables de produits contenant du valproate ou des substances apparentées est destiné à servir de rappel périodique et de reconnaissance des risques du valproate pour les femmes en âge de procréer (FAP). Les formulations injectables étant indiquées pour une utilisation à court terme avec une durée de traitement courte, ce formulaire annuel de reconnaissance de risque n'est pas jugé pertinent et par conséquent ne s'applique pas. Enfin, compte tenu du fait que les patients passeront éventuellement à une forme non injectable de valproate, on estime que l'examen annuel sera effectué dans le cadre des mesures de minimisation des risques (MMR) recommandées pour un traitement oral au cours duquel le formulaire annuel de reconnaissance de risque sera ensuite utilisé. En conséquence, le formulaire annuel de reconnaissance de risque n'est pas requis pour les formulations injectables.

En ce qui concerne les autres activités de pharmacovigilance, des études supplémentaires sont requises pour évaluer plus précisément les risques potentiels des produits contenant du valproate ou des substances apparentées et pour mesurer l'efficacité des MMR. Le CMD(h) a précisé que ces études ne seraient pas pertinentes pour les produits injectables car les informations qui pourraient être recueillies pour ces produits seraient limitées et peu susceptibles d'être significatives compte tenu de la courte durée d'utilisation, souvent dans des situations d'urgence et seulement lorsque les formulations orales ne peuvent pas être administrées. Par conséquent, l'ESPA adaptée portant sur l'utilisation du médicament, les deux enquêtes menées auprès des professionnels de santé et des patients, l'ESPA issue des registres destinée à caractériser le syndrome foetal de l'anticonvulsivant chez les enfants ayant été soumis à une exposition *in utero* à des médicaments antiépileptiques, l'étude rétrospective observationnelle sur l'association entre une exposition paternelle *in utero* au valproate et le risque d'anomalies congénitales et de troubles du développement neurologique, y compris l'autisme chez les descendants et, l'étude observationnelle visant à évaluer et identifier les meilleures pratiques pour interrompre le traitement et passer à un autre traitement que par le valproate, ne sont pas applicables aux formulations injectables.

Conclusions générales

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des substances apparentées au valproate reste favorable, sous réserve de la modification des informations sur le produit et des conditions décrites ci-dessus.

Par conséquent, le CMD(h) recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant des substances apparentées au valproate.

ANNEXE III

Modifications apportées aux rubriques pertinentes de l'information produit

Remarque:

Ces modifications apportées aux rubriques pertinentes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice reflètent les conclusions d'une procédure d'arbitrage.

Les informations sur le produit peuvent être mises à jour en conséquence par les Autorités Compétentes des Etats Membres, en liaison avec l'Etat Membre de référence, le cas échéant, conformément aux procédures prévues au Chapitre 4 du Titre III de la Directive 2001/83/EC.

Les titulaires d'AMM de tous les produits contenant du valproate et substances apparentées autorisés dans l'UE doivent modifier les informations sur le produit (insertion, remplacement ou suppression de texte, le cas échéant) pour être conformes au texte approuvé ci-dessous, et en ligne avec les conclusions scientifiques :

Résumé des caractéristiques du produit

[...]

Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration

[...]

Enfants de sexe féminin et femmes en âge de procréer

Le traitement par valproate doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie, du trouble bipolaire ou <de la migraine>. Le valproate ne doit pas être utilisé chez les enfants de sexe féminin et les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.

Le valproate doit être prescrit et dispensé conformément au programme de prévention de la grossesse du valproate (voir rubriques 4.3 et 4.4).

[...]

Le valproate doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace, si possible avec une forme à libération prolongée. La posologie journalière doit être répartie en deux prises minimum (voir rubrique 4.6).

[...]

Rubrique 4.3 Contre-indications

[...]

<Nom de fantaisie> est contre-indiqué dans les cas suivants :

[...]

Traitement de l'épilepsie

- Chez les femmes enceintes, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Traitement du trouble bipolaire <et prophylaxie des crises migraineuses>

- Chez les femmes enceintes (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.4 et 4.6).

[...]

Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

[Cette rubrique doit être modifiée de façon à inclure l'encadré suivant]

Programme de prévention de la grossesse

Le valproate est un tératogène puissant entraînant un risque élevé de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate (voir rubrique 4.6).

<Nom de fantaisie> est contre-indiqué dans les cas suivants :

Traitement de l'épilepsie

- Chez les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.3 et 4.6).
- Chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Traitement du trouble bipolaire <et prophylaxie des crises migraineuses>

- Chez les femmes enceintes (voir rubriques 4.3 et 4.6).
- Chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Conditions du programme de prévention de la grossesse :

Le prescripteur doit s'assurer que :

- les situations individuelles sont évaluées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement, de discuter des options thérapeutiques et de s'assurer qu'elle a compris les risques et les mesures nécessaires pour réduire ces risques ;
- le risque de survenue de grossesse est évalué chez toutes les patientes de sexe féminin ;
- la patiente a bien compris et pris conscience des risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés *in utero* au valproate ;
- la patiente comprend la nécessité d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement et pendant le traitement, en tant que de besoin ;
- la patiente a été conseillée en matière de contraception et est capable de se conformer à la nécessité d'utiliser une contraception efficace (pour plus de détails, voir la sous-rubrique « Contraception » de cet encadré), sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate ;
- la patiente comprend la nécessité qu'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie, ou des troubles bipolaires <ou de la migraine> réévalue régulièrement (au moins chaque année) le traitement ;
- la patiente comprend la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse afin d'en discuter en temps voulu et de recourir à des options thérapeutiques alternatives avant la conception, et ceci avant d'arrêter la contraception ;
- la patiente comprend la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse ;
- la patiente a reçu la brochure d'information patiente ;
- la patiente a reconnu avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation du valproate (formulaire annuel d'accord de soins).

Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de

grossesse.

Enfants de sexe féminin

- Les prescripteurs doivent s'assurer que les parents/soignants des enfants de sexe féminin comprennent la nécessité de contacter le médecin spécialiste aussitôt que les premières menstruations surviennent chez l'enfant de sexe féminin qui utilise du valproate.
- Le prescripteur doit s'assurer que les parents/soignants des enfants de sexe féminin ayant leurs premières menstruations, reçoivent une information complète sur les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés au valproate *in utero*.
- Chez les patientes chez lesquelles les premières menstruations sont apparues, le médecin spécialiste prescripteur doit réévaluer annuellement la nécessité du traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Si le valproate est le seul traitement approprié, la nécessité d'utiliser une contraception efficace et toutes les autres conditions du programme de prévention de la grossesse doivent être discutées. Tous les efforts doivent être faits par le médecin spécialiste pour passer à un traitement alternatif chez les enfants de sexe féminin, et cela avant l'âge adulte.

Test de grossesse

Une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement par valproate. Le traitement par valproate ne doit pas être instauré chez les femmes en âge de procréer sans l'obtention d'un test de grossesse négatif (test de grossesse plasmatique), confirmé par un professionnel de santé, afin d'éliminer toute possibilité d'utilisation involontaire du produit pendant la grossesse.

Contraception

Les femmes en âge de procréer qui reçoivent du valproate doivent utiliser une contraception efficace, sans interruption et pendant toute la durée du traitement par valproate. Ces patientes doivent recevoir une information complète sur la prévention de la grossesse, ainsi que des conseils en matière de contraception si elles n'utilisent pas de contraception efficace. Au moins une méthode de contraception efficace (de préférence une méthode ne nécessitant pas d'action de la part de l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière, doivent être utilisées. Lors du choix de la méthode de contraception, les situations individuelles doivent être examinées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement et son observance des mesures choisies. L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en cas d'aménorrhée.

Évaluation annuelle du traitement par un médecin spécialiste

Le médecin spécialiste doit réévaluer, au moins chaque année, le traitement par valproate afin de vérifier s'il constitue toujours le traitement le plus approprié pour la patiente. Le médecin spécialiste doit discuter du formulaire annuel d'accord de soins au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque évaluation annuelle et doit s'assurer que la patiente a compris son contenu.

Planification de grossesse

Dans le cas de l'indication dans l'épilepsie, chez les femmes envisageant une grossesse, un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Tous les efforts doivent être faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et cela, avant que la contraception ne soit arrêtée (voir rubrique 4.6). Si un changement de traitement est impossible, la patiente devra recevoir des conseils supplémentaires au regard des risques que le valproate présente pour l'enfant à naître, afin de l'aider à prendre une décision éclairée concernant son projet familial.

Dans le cas de l'indication (*des indications*) < dans le trouble bipolaire > < et > < dans la migraine >, chez les femmes envisageant une grossesse, un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge < du trouble bipolaire > < de la migraine > doit être consulté, le traitement par valproate doit être arrêté et, si nécessaire, remplacé par une thérapeutique alternative (médicamenteuse ou non)

avant la conception et avant que la contraception ne soit arrêtée.

En cas de grossesse

En cas de grossesse chez une femme utilisant du valproate, celle-ci doit être immédiatement orientée vers un médecin spécialiste afin de réévaluer le traitement par valproate et d'envisager des options alternatives. Les patientes dont la grossesse a été exposée au valproate ainsi que leurs partenaires doivent être orientés vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil (voir rubrique 4.6).

Le pharmacien doit s'assurer que :

- la carte patiente est donnée lors de chaque dispensation de valproate et que les patientes comprennent son contenu ;
- les patientes sont informées de ne pas arrêter d'elles-mêmes le traitement par valproate et de contacter immédiatement un médecin spécialiste si elle envisage ou suspecte une grossesse.

Documents d'information

Afin d'aider les professionnels de santé et les patientes à éviter toute exposition fœtale au valproate, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché leur fournit des documents d'information visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité et foetotoxicité du valproate et de délivrer des recommandations aux femmes en âge de procréer concernant l'utilisation de valproate, ainsi que des détails sur le programme de prévention de la grossesse. Une carte patiente et une brochure d'information patiente doivent être fournies à toutes les femmes en âge de procréer qui utilisent du valproate. Un formulaire annuel d'accord de soins doit être utilisé et dûment complété et signé au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque réévaluation annuelle du traitement par valproate par le médecin spécialiste.

[...]

[...]

Rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

[...]

[Cette rubrique doit être modifiée de façon à inclure le texte suivant]

Le valproate est contre-indiqué dans le traitement du trouble bipolaire <et de la migraine> pendant la grossesse. Le valproate est contre-indiqué dans le traitement de l'épilepsie pendant la grossesse, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée pour l'épilepsie. Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Tératogénicité et effets sur le développement

[...]

Si une grossesse est envisagée

Dans le cas de l'indication dans l'épilepsie, chez les femmes envisageant une grossesse, un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Tous les efforts doivent être faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et cela, avant que la contraception ne soit arrêtée (voir rubrique 4.4). Si un changement de traitement est impossible, la patiente devra recevoir des conseils supplémentaires au regard des risques que le

valproate présente pour l'enfant à naître afin de l'aider à prendre une décision éclairée concernant son projet familial.

Dans le cas de l'indication (des indications) < dans le trouble bipolaire > < et > < dans la migraine >, chez les femmes envisageant une grossesse, un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge < du troubles bipolaire > < de la migraine > doit être consulté, le traitement par valproate doit être arrêté et, si nécessaire, remplacé par une thérapeutique alternative (médicamenteuse ou non) avant la conception et avant que la contraception ne soit arrêtée.

Femmes enceintes

Le valproate utilisé dans le traitement du trouble bipolaire < et la prophylaxie des crises migraineuses > est contre-indiqué pendant la grossesse. Le valproate utilisé dans le traitement de l'épilepsie est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

En cas de grossesse chez une femme utilisant du valproate, celle-ci doit être immédiatement orientée vers un médecin spécialiste afin d'envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Pendant la grossesse, les crises tonico-cloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent entraîner des conséquences graves voire fatales pour la mère et l'enfant à naître.

Si, en cas de situations exceptionnelles, malgré les risques connus associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse, et après évaluation attentive des traitements alternatifs, le valproate devait absolument être maintenu pour contrôler l'épilepsie chez une femme enceinte, il est recommandé :

- d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir la posologie quotidienne en plusieurs doses plus petites au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable aux autres formulations afin d'éviter les pics plasmatiques (voir rubrique 4.2).

Toutes les patientes dont la grossesse a été exposée au valproate ainsi que leurs partenaires doivent être orientés vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et recevoir des conseils concernant la grossesse exposée. Une surveillance prénatale spécialisée doit être instaurée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations. Une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'apparition d'anomalies 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.

[...]

NOTICE

[Code QR (Quick Response) : l'emballage et/ou la notice doivent comporter un code QR, dont l'emplacement sera choisi en prenant en compte la lisibilité générale.]

MISE EN GARDE

<NOM DE FANTAISIE>, <DCI> PEUT NUIRE GRAVEMENT A L'ENFANT A NAITRE S'IL EST PRIS PENDANT LA GROSSESSE.

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser au moins une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de fantaisie>. Votre médecin discutera de cela avec vous mais vous devez également suivre les conseils donnés à la rubrique 2 de cette notice.

Prenez rendez-vous en urgence avec votre médecin si vous envisagez une grossesse ou pensez être enceinte.

N'arrêtez pas de prendre <Nom de fantaisie> sans que votre médecin ne vous l'ait demandé ; cela pourrait aggraver votre maladie.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

[...]

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <Nom de fantaisie> ?

[...]

Ne prenez jamais <Nom de fantaisie> :

[Cette rubrique doit être modifiée de façon à inclure le texte ci-dessous]

[...]

Trouble bipolaire <et> <migraine>

- En cas de trouble bipolaire <et de> <migraine>, vous ne devez pas utiliser <Nom de fantaisie> si vous êtes enceinte.
- En cas de trouble bipolaire <et de> <migraine>, si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre <Nom de fantaisie> sauf si vous utilisez au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de fantaisie>. N'arrêtez pas de prendre <Nom de fantaisie> ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires (voir ci-dessous « Grossesse, allaitement et fertilité - Conseils importants à l'attention des femmes).

Épilepsie

- En cas d'épilepsie, vous ne devez pas utiliser <Nom de fantaisie> si vous êtes enceintesauf si aucun autre traitement n'est efficace pour vous.

- En cas d'épilepsie, si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre <Nom de fantaisie> sauf si vous utilisez au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de fantaisie>. N'arrêtez pas de prendre <Nom de fantaisie> ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin spécialiste. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires (voir ci-dessous « Grossesse, allaitement et fertilité - Conseils importants à l'attention des femmes).

[...]

Grossesse, allaitement et fertilité

[Cette rubrique doit être modifiée de façon à inclure le texte ci-dessous]

[...]

Conseils importants à l'attention des femmes

[La phrase ci-dessous doit être adaptée en fonction des exigences nationales]

Assurez-vous d'avoir lu la brochure d'information patiente remis par votre médecin spécialiste. Votre médecin discutera avec vous du formulaire annuel d'accord de soins et vous demandera de le signer et de le conserver. Ce formulaire atteste qu'on vous a bien expliqué les risques et que vous acceptez de respecter les conditions ci-dessus. Votre pharmacien vous remettra par ailleurs une carte patiente qui vous rappelle les risques liés à la prise de valproate pendant la grossesse.

Trouble bipolaire <et> <migraine>

- En cas de trouble bipolaire <et de> <migraine>, vous ne devez pas utiliser <Nom de fantaisie> si vous êtes enceinte.
- En cas de trouble bipolaire <et de> <migraine>, si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre <Nom de fantaisie> sauf si vous utilisez au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de fantaisie>. N'arrêtez pas de prendre <Nom de fantaisie> ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires.

Épilepsie

- En cas d'épilepsie, vous ne devez pas utiliser <Nom de fantaisie> si vous êtes enceintesauf si aucun autre traitement n'est efficace pour vous.
- En cas d'épilepsie, si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre <Nom de fantaisie> sauf si vous utilisez au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de fantaisie>. N'arrêtez pas de prendre <Nom de fantaisie> ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin spécialiste. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires.

Risques liés à la prise de valproate pendant la grossesse (indépendamment de la maladie pour laquelle le valproate est utilisé)

- Adressez-vous immédiatement à votre médecin spécialiste si vous prévoyez d'avoir un enfant, si vous êtes enceinte ou pensez l'être.
- Le valproate expose à un risque pour l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse. Plus la dose est élevée, plus les risques sont importants ; toutefois, **toutes les doses exposent à un risque.**
- S'il est pris par une femme enceinte, le valproate provoque de graves malformations congénitales et nuit au développement de l'enfant.

- Les malformations rapportées incluent le *spina bifida* (malformation osseuse de la colonne vertébrale), des malformations de la face, du crâne, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux ainsi que des atteintes des membres.
- Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, vous avez un risque plus élevé que les autres femmes d'avoir un enfant atteint de malformations nécessitant un traitement médical. Le valproate étant utilisé depuis de nombreuses années, **il est établi que près de 10 bébés sur 100 nés de mères sous valproate présentent des malformations, contre 2 à 3 bébés sur 100 dans la population générale.**
- **On estime que jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse présentent des problèmes de développement dans leur petite enfance. Les enfants concernés marchent et/ou parlent plus tardivement, et/ou ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et/ou ont des difficultés de langage et/ou de mémoire.**
- **Les troubles du spectre autistique sont plus souvent diagnostiqués chez les enfants exposés au valproate et des données indiquent que les enfants sont plus susceptibles de développer les symptômes du trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).**
- Avant de vous prescrire ce médicament, **votre médecin spécialiste devra vous avoir expliqué les risques pour votre bébé en cas de grossesse pendant la prise de valproate.** Si vous envisagez une grossesse par la suite, vous ne devez pas arrêter de prendre votre médicament ou votre méthode de contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin.
- Si vous êtes un parent ou soignant d'un enfant de sexe féminin traitée par valproate, vous devez contacter le médecin spécialiste dès que votre enfant a ses premières règles.
- Si vous essayez d'avoir un enfant, interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique pourrait diminuer le risque général de *spina bifida* et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Néanmoins, les données disponibles ne montrent pas qu'il diminue le risque de malformations liées à l'utilisation de valproate.

Veillez choisir la situation qui s'applique à votre cas parmi la liste ci-dessous et lire le paragraphe correspondant :

- JE COMMENCE UN TRAITEMENT PAR <NOM DE FANTAISIE>
- JE PRENDS <NOM DE FANTAISIE> ET JE NE PREVOIS PAS D'AVOIR UN ENFANT
- JE PRENDS <NOM DE FANTAISIE> ET JE PREVOIS D'AVOIR UN ENFANT
- JE SUIS ENCEINTE ET JE PRENDS <NOM DE FANTAISIE>

JE COMMENCE UN TRAITEMENT PAR <Nom de fantaisie>

S'il s'agit de votre première prescription de <Nom de fantaisie>, votre médecin spécialiste devra vous expliquer les risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse. Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser au moins une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de fantaisie>. Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à votre médecin ou à un centre de planning familial.

Messages clés :

- Avant de débiter le traitement, votre médecin vous demandera d'effectuer un test de grossesse. Le résultat vu par votre médecin doit confirmer que vous n'êtes pas enceinte lorsque vous débutez le traitement par <NOM DE FANTAISIE>
- Vous devez utiliser au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de fantaisie>.
- Vous devez discuter des méthodes de contraception appropriées avec votre médecin. Votre médecin vous donnera des informations sur la prévention d'une grossesse et pourra vous orienter vers un spécialiste qui vous donnera des conseils en matière de contraception.

- Vous devez consulter régulièrement (au moins une fois par an) un médecin spécialisé expérimenté dans le traitement du trouble bipolaire ou de l'épilepsie <ou> <de la migraine>. Lors de cette consultation, votre médecin s'assurera que vous êtes consciente des risques et que vous avez compris les conseils liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Si vous souhaitez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

JE PRENDS <Nom de fantaisie> ET JE NE PRÉVOIS PAS D'AVOIR UN ENFANT

Si vous poursuivez le traitement par <Nom de fantaisie> mais que vous ne prévoyez pas d'avoir un enfant, assurez-vous d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de fantaisie>. Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à votre médecin ou à un centre de planning familial.

Messages clés :

- Vous devez utiliser au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par <Nom de fantaisie>.
- Vous devez discuter de la contraception avec votre médecin. Votre médecin vous donnera des informations sur la prévention d'une grossesse et pourra vous orienter vers un spécialiste qui vous donnera des conseils en matière de contraception.
- Vous devez consulter régulièrement (au moins une fois par an) un médecin spécialisé expérimenté dans le traitement du trouble bipolaire ou de l'épilepsie <ou> <de la migraine>. Lors de cette consultation, votre médecin s'assurera que vous êtes consciente des risques et que vous avez compris les informations liées à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Si vous souhaitez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

JE PRENDS <Nom de fantaisie> ET JE PRÉVOIS D'AVOIR UN ENFANT

Les bébés nés de mères traitées par valproate présentent un risque grave de malformations et de troubles du développement qui peuvent se révéler lourdement handicapants. **Si vous prévoyez d'avoir un enfant, prenez d'abord rendez-vous avec votre médecin spécialiste.** N'arrêtez pas de prendre <Nom de fantaisie> ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires et vous orientera vers un médecin spécialisé expérimenté dans le traitement du trouble bipolaire <ou> <de la migraine> ou de l'épilepsie afin de pouvoir évaluer à temps les autres traitements possibles. Votre spécialiste pourra mettre en place différentes mesures pour que votre grossesse se déroule au mieux et que les risques pour vous et l'enfant à naître soient réduits autant que possible.

Trouble bipolaire

Votre spécialiste devra arrêter votre traitement par <Nom de fantaisie>, longtemps avant que vous ne deveniez enceinte, afin de s'assurer que votre maladie est stable.

Epilepsie

Votre spécialiste devra tout mettre en oeuvre pour arrêter ce traitement par <Nom de fantaisie>, longtemps avant que vous ne deveniez enceinte, afin de s'assurer que votre maladie est stable. Pour les situations exceptionnelles où ce n'est pas possible, voir le paragraphe suivant.

Si vous envisagez une grossesse, interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique pourrait diminuer le risque général de *spina bifida* et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations liées à l'utilisation de valproate.

Messages clés :

- N'arrêtez pas de prendre <Nom de fantaisie> sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.
- N'arrêtez pas d'utiliser vos méthodes de contraception avant d'en avoir discuté avec votre médecin spécialiste et convenu ensemble d'un traitement. Ceci afin de s'assurer que votre maladie est sous contrôle et que les risques pour votre bébé sont réduits.
- Prenez d'abord rendez-vous avec votre médecin. Lors de cette consultation, votre médecin s'assurera que vous êtes consciente des risques et que vous avez bien compris les conseils liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Trouble bipolaire : Votre médecin spécialiste devra arrêter le traitement par <Nom de fantaisie>, longtemps avant que vous ne deveniez enceinte.
- Epilepsie : Votre médecin spécialiste devra tout essayer pour arrêter le traitement par <Nom de fantaisie>, longtemps avant que vous ne deveniez enceinte.
- Prenez rendez-vous en urgence avec votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez l'être.

JE SUIS ENCEINTE ET JE PRENDS <NOM DE FANTASIE>

Les bébés nés de mères traitées par valproate présentent un risque grave de malformations et de troubles du développement qui peuvent se révéler lourdement handicapants.

N'arrêtez pas de prendre <Nom de fantaisie> sans que votre médecin ne vous l'ait demandé ; cela pourrait aggraver votre maladie. **Prenez rendez-vous en urgence avec votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez l'être.** Votre médecin vous donnera des conseils supplémentaires et serez orientée vers un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du trouble bipolaire, <de la migraine> ou de l'épilepsie afin de tout essayer pour arrêter le traitement, et évaluer l'ensemble des autres thérapeutiques possibles.

Dans des situations exceptionnelles, si <Nom de fantaisie> est l'unique option thérapeutique disponible pendant votre grossesse :

- vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre maladie et la surveillance du développement de l'enfant à naître. Votre médecin pourra vous orienter vers un spécialiste afin que vous et votre partenaire receviez de l'aide et des conseils concernant une grossesse sous valproate.

Interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique pourrait diminuer le risque général de *spina bifida* et de fausse couche précoce possible au cours de toute grossesse. Néanmoins, les données disponibles ne montrent pas qu'il diminue le risque de malformations liées à l'utilisation de valproate.

Messages clés :

- Prenez rendez-vous en urgence avec votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez l'être.
- N'arrêtez pas de prendre <Nom de fantaisie> sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.
- Trouble bipolaire : Assurez-vous d'être orientée vers un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du trouble bipolaire pour arrêter le traitement.
- Epilepsie : Assurez-vous d'être orientée vers un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement de l'épilepsie pour évaluer toutes les possibilités pour arrêter le traitement.
- Vous devez recevoir des conseils complets sur les risques liés à la prise de <Nom de fantaisie> pendant la grossesse, notamment les risques de malformations et les effets sur le développement des enfants.
- Assurez-vous d'être orientée vers un médecin spécialisé en surveillance prénatale afin de détecter d'éventuels cas de malformations.

[...]

3. Comment prendre <Nom de fantaisie> ?

[...]

Le traitement par <Nom de fantaisie> doit être instauré et surveillé par un médecin spécialisé dans le traitement <de l'épilepsie> <ou> <du trouble bipolaire> <ou> <de la migraine>.

[...]

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

[Cette rubrique doit être modifiée de façon à inclure le texte ci-dessous dans toutes les indications]

[...]

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à <votre médecin> <ou> <,> <votre pharmacien> <ou à votre infirmier/ère>. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V*](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

*[*Pour les articles imprimés, veuillez-vous référer aux recommandations du QRD template annoté.]*

Annexe IV

Conditions de l'autorisation de mise sur le marché

Conditions de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché

Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché satisfont aux conditions ci-dessous, dans le délai imparti, et les autorités compétentes veillent à ce que ces conditions soient remplies:

<p>Un rappel visuel sur l'emballage extérieur destiné à mettre en garde le patient sur l'effet néfaste pour l'enfant à naître et la nécessité d'une contraception efficace lors de l'utilisation du médicament doit être mis en place pour tous les médicaments contenant des substances apparentées au valproate.</p> <p>Les détails du rappel visuel doivent être convenus au niveau national et soumis à un test utilisateur en tenant compte des commentaires des représentants des patients.</p>	<p>Dans un délai de 3 mois suivant la décision de la Commission</p>
<p>Les TAMM des médicaments contenant des substances apparentées au valproate doivent effectuer une étude d'utilisation du médicament pour évaluer l'efficacité des nouvelles mesures de minimisation des risques et pour caractériser davantage les schémas de prescription du valproate. Les TAMM sont encouragés à étendre l'étude d'utilisation du médicament (EUM) en cours.</p> <p>Le protocole doit être soumis conformément à l'article 107 quindecies, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE:</p> <p>Le premier rapport intermédiaire doit être soumis au PRAC:</p> <p>Plusieurs rapports intérimaires doivent être soumis au PRAC tous les 6 mois pendant les deux premières années.</p> <p>Le rapport final d'étude doit être soumis au PRAC:</p>	<p>dans un délai de 6 mois suivant la décision de la Commission.</p> <p>dans les 12 mois suivant l'approbation du protocole de l'étude.</p> <p>dans les 48 mois suivant l'approbation du protocole de l'étude.</p>
<p>Les TAMM des médicaments contenant des substances apparentées au valproate doivent élaborer et soumettre des matériels éducatifs conformément aux éléments essentiels convenus. Ces matériels doivent permettre l'information des prescripteurs, et la compréhension et la conscience des risques associés à l'exposition <i>in utero</i> au valproate par les patients.</p> <p>Ceux-ci doivent être soumis aux autorités nationales compétentes:</p>	<p>dans un délai d'un mois suivant la décision de la Commission.</p>

<p>Les TAMM des médicaments contenant des substances apparentées au valproate doivent réaliser une étude observationnelle pour évaluer et identifier les pratiques pour passer à un autre traitement que par le valproate dans la pratique clinique.</p> <p>Le protocole doit être soumis conformément à l'article 107 quinquies, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE:</p> <p>Le premier rapport intermédiaire doit être soumis au PRAC:</p> <p>Plusieurs rapports intérimaires doivent être soumis au PRAC tous les 6 mois pendant les deux premières années.</p> <p>Le rapport final d'étude doit être soumis au PRAC:</p>	<p>dans un délai de 6 mois suivant la décision de la Commission.</p> <p>dans les 12 mois suivant l'approbation du protocole de l'étude.</p> <p>dans les 48 mois suivant l'approbation du protocole de l'étude.</p>
<p>Les TAMM des médicaments contenant des substances apparentées au valproate doivent effectuer une enquête auprès des professionnels de santé pour évaluer leurs connaissances et leur comportement vis-à-vis du programme de prévention de la grossesse (PPG) ainsi que la réception/l'utilisation de la CDPS et des matériels éducatifs.</p> <p>Le protocole doit être soumis conformément à l'article 107 quinquies, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE:</p> <p>Le rapport final d'étude doit être soumis au PRAC:</p>	<p>dans un délai de 6 mois suivant la décision de la Commission.</p> <p>dans les 12 mois suivant l'approbation du protocole de l'étude.</p>
<p>Les TAMM des médicaments contenant des substances apparentées au valproate doivent effectuer une enquête auprès des patients pour évaluer leurs connaissances vis-à-vis du PPG ainsi que la réception/l'utilisation des matériels éducatifs.</p> <p>Le protocole doit être soumis conformément à l'article 107 quinquies, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE:</p> <p>Le rapport final d'étude doit être soumis au PRAC:</p>	<p>dans un délai de 6 mois suivant la décision de la Commission.</p> <p>dans les 12 mois suivant l'approbation du protocole de l'étude.</p>

<p>Les TAMM des médicaments contenant des substances apparentées au valproate doivent effectuer une ESPA, basée de préférence sur des registres existants pour caractériser davantage le syndrome foetal de l'anticonvulsivant chez les enfants soumis à une exposition <i>in utero</i> au valproate par rapport à d'autres médicaments antiépileptiques.</p> <p>Le protocole doit être soumis conformément à l'article 107 quinquies, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE:</p> <p>Le premier rapport intermédiaire doit être soumis au PRAC:</p> <p>Plusieurs rapports intérimaires doivent être soumis au PRAC tous les 6 mois pendant les deux premières années.</p> <p>Le rapport final d'étude doit être soumis au PRAC:</p>	<p>dans un délai de 6 mois suivant la décision de la Commission.</p> <p>dans les 12 mois suivant l'approbation du protocole de l'étude.</p> <p>dans les 48 mois suivant l'approbation du protocole de l'étude.</p>
<p>Les TAMM des médicaments contenant des substances apparentées au valproate doivent effectuer une étude rétrospective observationnelle pour examiner l'association entre l'exposition paternelle <i>in utero</i> au valproate et le risque d'anomalies congénitales et de troubles du développement neurologique, y compris l'autisme chez les descendants.</p> <p>Le protocole doit être soumis conformément à l'article 107 quinquies, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE:</p> <p>Le premier rapport intermédiaire doit être soumis au PRAC:</p> <p>Plusieurs rapports intérimaires doivent être soumis au PRAC tous les 6 mois pendant les deux premières années.</p> <p>Le rapport final d'étude doit être soumis au PRAC:</p>	<p>dans un délai de 6 mois suivant la décision de la Commission.</p> <p>dans les 12 mois suivant l'approbation du protocole de l'étude.</p> <p>dans les 48 mois suivant l'approbation du protocole de l'étude.</p>
<p>Tous les TAMM doivent avoir mis en place un plan de gestion des risques (PGR).</p>	<p>Dans un délai de 3 mois suivant la décision de la Commission</p>

En ce qui concerne les études susmentionnées, les TAMM sont fortement encouragés à collaborer et à effectuer des études communes.