

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}MYLAN-VALPROIC

Capsules d'acide valproïque, USP

250 mg

Antiépileptique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : Le 07 mai 2015

N° de contrôle : 184065

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	22
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	37
SURDOSAGE.....	40
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	41
CONSERVATION ET STABILITÉ	45
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	45
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	46
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	46
ÉTUDES CLINIQUES	47
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	49
TOXICOLOGIE	49
RÉFÉRENCES	53
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	56

Pr **MYLAN-VALPROIC**
Acide valproïque

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
orale	capsule 250 mg	Huile de maïs, jaune de quinoléine, rouge allura, gélatine, glycérine, eau purifiée et dioxyde de titane

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Mylan-Valproic (acide valproïque) est indiqué pour :

- seul ou comme adjuvant dans le traitement de l'absence simple ou complexe, y compris l'absence petit mal; il est également utile dans le cas d'épilepsie généralisée primaire se manifestant par des crises tonico-cloniques.
- en association médicamenteuse, chez le patient atteint de plusieurs variétés d'épilepsie, incluant l'absence ou l'épilepsie tonico-clonique.

Le Comité terminologique de la Ligue internationale contre l'épilepsie définit l'absence simple comme une obnubilation du cerveau ou une perte de conscience de très brève durée (généralement entre deux et quinze secondes), s'accompagnant de décharges épileptiques généralisées, sans autre signe clinique décelable. L'absence complexe est celle qui est associée également à d'autres signes.

Pour des renseignements concernant le dysfonctionnement hépatique grave ou mortel, voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle.**

Gériatrie (personnes ≥ 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'acide valproïque chez les patients âgés souffrant d'épilepsie ou de manie n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. Compte tenu du peu d'expérience dont on dispose en ce qui concerne l'utilisation de l'acide valproïque chez les patients âgés, on doit faire preuve de prudence en ce qui concerne la détermination de la dose du produit dans cette population, qui présente plus fréquemment des troubles hépatiques et rénaux. Pour un bref exposé à ce sujet, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées (≥ 65**

ans); POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées.

Enfants (< 18 ans)

Si l'on doit administrer l'acide valproïque à des enfants de moins de deux, il faut faire preuve d'une très grande prudence et utiliser le produit seul. Chez les enfants de plus de deux ans, l'expérience dans le traitement de l'épilepsie a permis de constater que l'incidence d'hépatotoxicité mortelle diminuait considérablement avec l'âge. Pour un bref exposé à ce sujet, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants (< 18 ans)**.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de Mylan-Valproic (acide valproïque) est contre-indiqué :

- en présence d'une affection hépatique ou d'un dysfonctionnement hépatique important (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions impératives, Hépatotoxicité** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle**).
- en présence de maladies mitochondriales dues à une mutation du gène de la polymérase gamma (POLG) de l'ADN mitochondriale (p. ex., syndrome d'Alpers-Huttenlocher) et chez les enfants âgés de moins de 2 ans chez qui l'on soupçonne la présence d'un trouble lié à une mutation du gène POLG (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas**).
- dans les cas d'hypersensibilité connue au médicament, à l'un des ingrédients du produit ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- en présence d'anomalies connues du cycle de l'urée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Anomalies du cycle de l'urée**).
- dans les cas de porphyrie avérée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- **Hépatotoxicité** : Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant de l'acide valproïque et ses dérivés. La plupart du temps, ces cas se sont produits dans les six premiers mois du traitement par l'acide valproïque. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Mylan-Valproic à des patients ayant des antécédents d'affections hépatiques. Les patients prenant plusieurs anticonvulsivants, les enfants ainsi que les personnes qui souffrent de troubles métaboliques congénitaux, d'une épilepsie grave accompagnée de déficience intellectuelle ou d'une encéphalopathie organique peuvent être plus susceptibles que les autres. L'expérience a montré que les risques d'hépatotoxicité mortelle étaient considérablement plus grands chez les enfants de moins de deux ans, surtout chez ceux qui recevaient plusieurs anticonvulsivants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle**).
- **Tératogénicité** : L'acide valproïque peut avoir des effets tératogènes liés à la dose, comme des malformations du tube neural (p. ex., spina bifida). Par conséquent, avant d'employer ce médicament chez les femmes en âge de procréer, il faut en évaluer les bienfaits par rapport aux risques pour le fœtus. Cela est particulièrement important si on envisage de prescrire Mylan-Valproic pour traiter une maladie qui n'est généralement pas associée à une lésion permanente ou à la mort. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception pendant le traitement par Mylan-Valproic. Mylan-Valproic ne doit être administré durant la grossesse que si les autres médicaments n'ont pas réussi à maîtriser les symptômes ou s'il est vraiment contre-indiqué de les administrer pendant la grossesse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes en âge de procréer et Femmes enceintes**).
- **Maladies mitochondriales** : Il existe un risque accru d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et entraînant la mort chez les patients présentant un syndrome neurométabolique héréditaire dû à une mutation du gène de la polymérase gamma (POLG) de l'ADN mitochondriale (p. ex., syndrome d'Alpers-Huttenlocher). L'acide valproïque est contre-indiqué chez les patients atteints de maladies mitochondriales dues à une mutation du gène POLG et chez les enfants âgés de moins de 2 ans chez qui l'on soupçonne la présence d'une maladie mitochondriale (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Chez les enfants âgés de plus de 2 ans qui présentent des signes cliniques évoquant une maladie mitochondriale héréditaire, Mylan-Valproic ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué. Pendant le traitement par Mylan-Valproic, ce groupe d'enfants plus âgés doit faire l'objet d'une surveillance étroite au moyen d'évaluations cliniques et de dosages sériques des enzymes hépatiques réalisés périodiquement, afin de détecter la présence d'une atteinte hépatique aiguë. Le dépistage de la mutation du gène POLG doit être effectué conformément à la pratique clinique actuelle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Maladies mitochondriales**).
- **Pancréatite** : On a signalé des cas de pancréatite, pouvant mettre la vie du patient en danger, autant chez des enfants que chez des adultes recevant l'acide valproïque. Certains de ces cas ont été décrits comme des cas de pancréatite hémorragique dont l'évolution était rapide, des premiers symptômes à la mort. Il faut prévenir les patients et leurs tuteurs que les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et (ou) l'anorexie peuvent être des symptômes de pancréatite qui demandent une évaluation médicale immédiate. S'il y a diagnostic de pancréatite, il faut normalement cesser l'utilisation de Mylan-Valproic. Il est recommandé d'entreprendre un autre traitement contre l'affection sous-jacente, compte tenu des données cliniques. Certains cas sont apparus peu de temps après le début du traitement, alors que d'autres sont survenus après plusieurs années d'utilisation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Pancréatite**).

Généralités

Interaction avec les carbapénems

Les antibiotiques de la classe des carbapénems (ertapénem, imipénem, méropénem, doripénem) peuvent réduire les concentrations sériques d'acide valproïque à des niveaux sous-thérapeutiques. Cela peut entraîner une perte de la maîtrise des crises chez les patients épileptiques ou une perte d'efficacité du médicament chez les non-épileptiques. On a signalé des cas de crises convulsives perthérapeutiques chez certains patients épileptiques recevant de l'acide valproïque en association avec un carbapénem. L'augmentation de la dose d'acide valproïque pourrait être insuffisante pour neutraliser cette interaction. Si l'administration d'une telle association médicamenteuse est essentielle, on doit surveiller les concentrations sériques d'acide valproïque tous les jours après avoir amorcé le traitement par un carbapénem. Il est recommandé d'envisager un autre antibiotique ou un autre anticonvulsivant si les concentrations sériques d'acide valproïque diminuent considérablement ou si les crises ne sont plus aussi bien maîtrisées (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 1**).

Effets du valproate sur la réplication des virus du VIH et du CMV

Des études *in vitro* laissent croire que le valproate stimule la réplication du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et du CMV (cytomégalovirus) dans certaines conditions expérimentales. On ne connaît pas encore la portée clinique de ces données. De plus, la pertinence de ces résultats *in vitro* est incertaine chez les patients recevant un traitement antirétroviral procurant une suppression maximale. Néanmoins, il faut tenir compte de ces données lorsqu'on interprète les résultats des mesures régulières de la charge virale chez les patients infectés par le VIH qui reçoivent du valproate ou lorsqu'on fait le suivi clinique des patients infectés par le CMV.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de toxicité à long terme réalisées chez l'animal indiquent que l'acide valproïque a un faible effet carcinogène ou « activateur » chez le rat et la souris. La signification de ces résultats chez l'humain est inconnue pour le moment (voir **TOXICOLOGIE, Mutagénicité et carcinogénicité**).

Système endocrinien et métabolisme

Troubles du cycle de l'urée

L'emploi de Mylan-Valproic est contre-indiqué en présence d'anomalies connues du cycle de l'urée. On a signalé des cas d'encéphalopathie hyperammonémique, parfois fatale, après le début du traitement par l'acide valproïque en présence d'anomalies du cycle de l'urée, groupe

d'anomalies génétiques rares, notamment chez des patients souffrant de carence en ornithine transcarbamylase. Avant d'entreprendre un traitement par Mylan-Valproic, il convient de s'assurer que les patients suivants ne présentent pas d'anomalies du cycle de l'urée :

- 1) Patients ayant des antécédents d'encéphalopathie ou de coma inexpliqués, d'encéphalopathie associée à la charge protéique ou d'encéphalopathie liée à la grossesse ou au postpartum, un retard mental inexpliqué ou des antécédents d'élévation des taux plasmatiques d'ammoniaque ou de glutamine;
- 2) Patients présentant des signes et symptômes d'anomalies du cycle de l'urée, par exemple, vomissements et léthargie cycliques, irritabilité extrême épisodique, ataxie, faible taux d'azote uréique du sang et refus de manger des protéines;
- 3) Patients ayant des antécédents familiaux d'anomalies du cycle de l'urée ou de décès inexpliqué chez les nourrissons (surtout les garçons);
- 4) Patients qui présentent d'autres signes ou symptômes d'anomalies du cycle de l'urée. Les patients qui, au cours d'un traitement par Mylan-Valproic, présentent des symptômes d'encéphalopathie hyperammonémique inexpliquée doivent être traités sans délai (ce qui comprend l'arrêt du traitement par Mylan-Valproic) et subir des épreuves visant à déterminer la présence d'anomalies sous-jacentes du cycle de l'urée (voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hyperammonémie et Hyperammonémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate**).

Hyperammonémie

Des cas d'hyperammonémie ont été signalés avec l'emploi de l'acide valproïque et peuvent survenir même si les résultats des épreuves de la fonction hépatique sont normaux. Lorsque des patients présentent des vomissements et une léthargie inexpliqués ou que leur état mental change, il faut vérifier si une encéphalopathie hyperammonémique pourrait être en cause et doser l'ammoniaque plasmatique. Il faut également envisager la présence d'hyperammonémie chez les patients souffrant d'hypothermie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hypothermie**). Si le taux d'ammoniaque plasmatique a augmenté, le traitement par Mylan-Valproic doit être interrompu. Il faut ensuite prendre les mesures qui s'imposent pour traiter l'hyperammonémie, et faire subir au patient des épreuves visant à déterminer la présence d'anomalies sous-jacentes du cycle de l'urée (voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Anomalies du cycle de l'urée et Hyperammonémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate**).

L'élévation asymptomatique des concentrations plasmatiques d'ammoniaque est plus fréquente et, le cas échéant, ces concentrations doivent faire l'objet d'un suivi étroit. Si l'élévation persiste, il faut songer à interrompre le traitement par Mylan-Valproic.

Hyperammoniémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate

L'emploi concomitant de topiramate et de l'acide valproïque a été associé à de l'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie chez des patients qui toléraient bien l'un ou l'autre médicament pris seul. Les symptômes cliniques de l'encéphalopathie hyperammonémique comprennent souvent des altérations subites du niveau de conscience et (ou) de la fonction cognitive accompagnées de léthargie ou de vomissements. L'hypothermie peut également être une manifestation de l'hyperammoniémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hypothermie**). Dans la plupart des cas, les signes et les symptômes ont diminué à l'arrêt de l'administration de l'un ou l'autre médicament. Cet effet secondaire n'est pas attribuable à une interaction pharmacocinétique.

On ignore si la monothérapie par le topiramate est associée à l'hyperammoniémie.

Les patients atteints d'une maladie métabolique congénitale ou d'une insuffisance mitochondriale hépatique peuvent présenter un risque accru d'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie. Bien qu'aucune étude sur le sujet n'ait été menée, une interaction entre le topiramate et Mylan-Valproic pourrait exacerber les anomalies existantes ou révéler des insuffisances chez des personnes susceptibles (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Anomalies du cycle de l'urée et Hyperammoniémie).

Hypothermie

On a signalé des cas d'hypothermie (définie comme une baisse non intentionnelle de la température du corps au-dessous de 35°C [95°F]) avec ou sans hyperammoniémie, en association avec l'acide valproïque. Cette réaction indésirable peut aussi survenir chez les patients qui prennent du topiramate en association avec l'acide valproïque, après le début du traitement par le topiramate ou après avoir augmenté la dose quotidienne de ce dernier (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 1**). L'hypothermie peut se manifester par diverses anomalies cliniques, notamment : léthargie, confusion, coma et altérations significatives d'importants systèmes organiques, comme l'appareil cardiovasculaire et l'appareil respiratoire. La prise en charge et l'évaluation cliniques doivent comprendre l'examen des concentrations d'ammoniaque dans le sang. On doit envisager d'interrompre le traitement par Mylan-Valproic chez les patients qui présentent une hypothermie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hyperammoniémie**).

Système hématopoïétique

Thrombocytopénie

Comme des cas de thrombocytopénie, d'inhibition de la seconde phase de l'agrégation plaquettaire et d'anomalies dans la valeur des paramètres de la coagulation (p. ex., faible taux de fibrinogène) ont été rapportés, on recommande de procéder à la numération des plaquettes et à la détermination de la valeur des paramètres de la coagulation avant d'entreprendre le traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Avant une intervention chirurgicale planifiée, on recommande aussi de procéder à la numération des plaquettes et à la détermination de la valeur des paramètres de la coagulation chez les patients qui reçoivent Mylan-Valproic. Devant toute manifestation clinique d'hémorragie, de contusion ou de trouble de l'hémostase ou de la coagulation, il est indiqué de réduire la dose de Mylan-Valproic ou d'interrompre le traitement voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique, Effets secondaires liés à la dose : thrombocytopénie.**

Effets secondaires liés à la dose : thrombocytopénie

La fréquence des effets secondaires (particulièrement l'élévation du taux des enzymes hépatiques et la thrombocytopénie) peut augmenter avec la dose. Dans le cadre d'une étude clinique portant sur le divalproex sodique administré en monothérapie chez des patients épileptiques, 34 patients sur 126 (27 %), qui recevaient en moyenne environ 50 mg/kg/jour, ont présenté une numération plaquettaire $\leq 75 \times 10^9/L$ au moins une fois. On a interrompu le traitement chez environ la moitié de ces patients, après quoi la numération plaquettaire est revenue à la normale. Chez les autres patients, la numération plaquettaire s'est normalisée en cours de traitement. Dans cette étude, la probabilité de thrombocytopénie semblait s'accroître significativement à des concentrations de valproate total ≥ 110 mcg/mL (femmes) ou ≥ 135 mcg/mL (hommes). Par conséquent, il est important d'évaluer les bienfaits thérapeutiques pouvant résulter de l'administration de doses plus élevées par rapport au risque d'une augmentation de la fréquence des effets secondaires.

De plus, les résultats d'une étude croisée avec le divalproex sodique à libération prolongée en comprimé menée auprès de 44 patients épileptiques indiquent que la fréquence de la thrombocytopénie légère (numération plaquettaire entre 100 et 150 $\times 10^9/L$) causée par le traitement était significativement plus élevée après 12 semaines de traitement par le divalproex sodique ER qu'après une même période de traitement par le divalproex sodique (7 cas de numération plaquettaire faible vs 3 cas, respectivement).

Foie/voies biliaires/pancréas

Hépatotoxicité grave ou mortelle

Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant de l'acide valproïque et ses dérivés. Ces cas sont survenus généralement dans les six premiers mois du

traitement par l'acide valproïque. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre les produits à base d'acide valproïque à des patients ayant des antécédents d'affections hépatiques. Les patients prenant plusieurs anticonvulsivants, les enfants ainsi que les personnes qui souffrent de troubles métaboliques congénitaux, d'une épilepsie grave accompagnée de déficience intellectuelle ou d'une encéphalopathie organique peuvent être plus susceptibles que les autres.

L'expérience a montré que les risques d'hépatotoxicité mortelle étaient considérablement plus grands chez les enfants de moins de deux ans, surtout chez ceux qui recevaient plusieurs anticonvulsivants ou qui souffraient de troubles métaboliques congénitaux, d'une épilepsie grave accompagnée de déficience intellectuelle ou d'une encéphalopathie organique. Les risques, dans cette population, étaient considérablement plus faibles lorsque l'acide valproïque était le seul médicament administré. Chez les enfants de trois à dix ans, les risques étaient légèrement plus élevés chez ceux qui recevaient d'autres anticonvulsivants en concomitance que chez ceux qui recevaient l'acide valproïque en monothérapie. L'expérience dans le traitement de l'épilepsie chez les enfants de plus de deux ans a permis de constater que l'incidence d'hépatotoxicité mortelle diminuait considérablement avec l'âge. On n'a signalé aucun décès chez les enfants de plus de dix ans ayant reçu l'acide valproïque en monothérapie.

Si l'on doit administrer Mylan-Valproic à des enfants de deux ans ou moins, il faut faire preuve d'une très grande prudence et utiliser le produit seul. Il importe d'évaluer les avantages du traitement par rapport au risque qu'il peut entraîner (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants (< 18 ans)**).

Il arrive qu'une hépatotoxicité grave ou même mortelle soit précédée de symptômes aspécifiques tels que perte de la maîtrise des crises, malaises, faiblesse, léthargie, œdème facial, anorexie et vomissements. Il faut surveiller de près la survenue de ces symptômes chez tous les patients. Par conséquent, on doit demander au patient ou aux parents de signaler ces symptômes dès qu'ils surviennent. En raison de l'absence de spécificité de certains des premiers signes de l'atteinte hépatique, on doit soupçonner une hépatotoxicité chez les patients qui, pendant le traitement par Mylan-Valproic, éprouvent des malaises qu'on ne peut attribuer à aucune autre cause évidente.

Des épreuves de la fonction hépatique s'imposent avant le traitement et à intervalles fréquents par la suite, surtout pendant les six premiers mois. Cependant, le médecin ne doit pas se fonder uniquement sur les résultats des épreuves biochimiques puisqu'ils ne sont pas toujours anormaux, mais doit porter une attention particulière aux antécédents médicaux et à l'examen physique réalisé dans l'intervalle.

Chez les patients présentant des risques élevés, il est peut-être utile de surveiller les taux sériques de fibrinogène, d'albumine et d'ammoniaque. Dès qu'un changement se produit – diminution dans les deux premiers cas, augmentation dans le troisième –, on doit interrompre l'administration de Mylan-Valproic. Il importe d'ajuster constamment la posologie de façon que le patient reçoive toujours la plus faible dose permettant de prévenir les crises.

Aux premiers signes d'un dysfonctionnement important de la fonction hépatique, manifeste ou soupçonné, il faut cesser immédiatement l'administration du médicament. Cette mesure ne suffit cependant pas toujours à interrompre l'évolution de l'insuffisance hépatique. La fréquence des effets secondaires, particulièrement l'élévation du taux des enzymes hépatiques et la thrombocytopenie, peut croître avec la dose. Par conséquent, il est important d'évaluer les bienfaits thérapeutiques pouvant résulter de l'administration de doses plus élevées par rapport au risque d'une augmentation de la fréquence des effets secondaires (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Maladies mitochondriales

Des cas d'insuffisance hépatique aiguë et de décès de cause hépatique induite par le valproate ont été signalés plus fréquemment chez des patients présentant un syndrome neurométabolique héréditaire dû à la mutation du gène de la polymérase gamma (POLG) de l'ADN mitochondrial (p. ex., syndrome d'Alpers-Huttenlocher) que chez ceux qui ne sont pas atteints de tels syndromes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

On doit soupçonner la présence d'un trouble lié au gène POLG chez les patients ayant des antécédents familiaux ou des symptômes évoquant la présence d'un trouble lié au gène POLG, y compris, entre autres, les maladies inexplicables suivantes : encéphalopathie, épilepsie réfractaire (focale, myoclonique), état de mal épileptique au départ, retard de développement, régression psychomotrice, neuropathie motrice axonale, myopathie, ataxie cérébelleuse, ophtalmoplégie ou migraine compliquée avec aura dans la région occipitale. Le dépistage de la mutation du gène POLG doit être effectué conformément à la pratique clinique actuelle, dans le cadre de l'évaluation diagnostique de telles maladies. Les mutations A467T et W748S sont présentes chez environ les deux tiers des patients présentant un trouble associé à la transmission autosomique récessive du gène POLG.

Chez les enfants âgés de plus de 2 ans qui présentent des signes cliniques évoquant une maladie mitochondriale héréditaire, Mylan-Valproic ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué. Pendant le traitement par Mylan-Valproic, ce groupe d'enfants plus âgés doit faire l'objet d'une surveillance étroite au moyen d'évaluations cliniques et de dosages sériques des enzymes hépatiques réalisés périodiquement, afin de détecter la présence d'une atteinte hépatique aiguë.

Aux premiers signes d'un dysfonctionnement important de la fonction hépatique, manifeste ou soupçonné, il faut cesser le traitement par Mylan-Valproic et prescrire un autre traitement. Cette mesure ne suffit cependant pas toujours à interrompre l'évolution de l'insuffisance hépatique (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pancréatite

On a signalé des cas de pancréatite, pouvant mettre la vie du patient en danger, autant chez des enfants que chez des adultes recevant de l'acide valproïque. Certains de ces cas ont été décrits comme des cas de pancréatite hémorragique dont l'évolution était rapide, des premiers symptômes à la mort. Certains cas sont apparus peu de temps après le début du traitement, alors que d'autres sont survenus après plusieurs années d'utilisation. Le taux établi à partir des cas signalés est supérieur à celui auquel on s'attend dans la population en général; il y a également eu des cas de récurrence de la pancréatite après réintroduction de l'acide valproïque. Les essais cliniques font mention de deux cas de pancréatite sans autre étiologie chez 2 416 patients, ce qui représente une expérience de traitement de 1 044 patients-années. Il faut prévenir les patients et leurs tuteurs que les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et (ou) l'anorexie peuvent être des symptômes de pancréatite qui demandent une évaluation médicale immédiate. S'il y a diagnostic de pancréatite, il faut normalement cesser l'utilisation de Mylan-Valproic. Il est recommandé d'entreprendre un autre traitement contre l'affection sous-jacente, compte tenu des données cliniques.

Effets sur les muscles/rhabdomyolyse

De rares cas de rhabdomyolyse, sans lien avec un syndrome malin des neuroleptiques, ont été signalés chez des patients traités par Mylan Valproic, y compris des cas d'insuffisance rénale et des décès.

Les patients doivent être surveillés de près afin de détecter toute douleur musculaire, sensibilité ou faiblesse, particulièrement en présence de malaise, de fièvre ou d'urine ayant la couleur du thé. Le taux sanguin de créatine phosphokinase (CPK) doit être évalué chez les patients présentant ces symptômes et le traitement par de Mylan-Valproic doit être interrompu si une élévation marquée du taux de CPK est notée ou en cas de signes et de symptômes évocateurs de rhabdomyolyse.

Des précautions s'imposent lorsque l'on prescrit de Mylan-Valproic à - des patients ayant des facteurs prédisposants/de risque, notamment les suivants : antécédents de troubles musculaires, tels qu'un déficit en carnitine palmitoyltransférase II, hypothyroïdie non maîtrisée, insuffisance hépatique ou rénale, prise de médicaments concomitants connus pour être associés à la rhabdomyolyse (p. ex., statines, antipsychotiques, diurétiques, certains antidépresseurs).

Système nerveux

Atrophie du cerveau

Après la commercialisation du produit, on a signalé des cas d'atrophie cérébrale et cérébelleuse réversible et irréversible accompagnée de symptômes neurologiques, chez des enfants, des adultes et des personnes âgées recevant un traitement par le valproate. On a également constaté

qu'il y avait une relation temporelle entre le traitement par le valproate et l'apparition de l'atrophie cérébrale et des signes et symptômes qui y sont associés. Dans certains cas, les symptômes ont disparu après l'abandon du traitement par le valproate, mais les patients se sont rétablis avec des séquelles permanentes (voir **EFFETS SECONDAIRES**). Il faut surveiller régulièrement les fonctions cognitives et motrices des patients sous valproate et cesser l'administration du médicament aux premiers signes apparents ou manifestes d'atrophie du cerveau.

Problèmes neurologiques chez les enfants après une exposition *in utero* au valproate

On a également signalé des cas d'atrophie cérébelleuse accompagnée de divers types de problèmes neurologiques, y compris un retard de développement et des troubles psychomoteurs, chez des enfants ayant été exposés *in utero* à des produits à base de valproate (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).

Conduite automobile et occupations dangereuses

Mylan-Valproic peut entraîner une dépression du système nerveux central (SNC), surtout lorsqu'il est pris avec d'autres déprimeurs du SNC, comme l'alcool. Il y a donc lieu de conseiller aux patients prenant Mylan-Valproic d'éviter les occupations telles que la conduite d'une automobile et la manœuvre de machines dangereuses avant d'être bien sûrs que le médicament n'entraîne pas de somnolence.

Psychiatrie

Comportement et idées suicidaires

On a signalé des comportements et des idées suicidaires chez des patients traités par des antiépileptiques pour diverses affections.

Tous les patients traités par des antiépileptiques, peu importe pour quelle affection, doivent être surveillés afin de déceler toute idée ou comportement suicidaire et il faut envisager d'instaurer le traitement approprié, le cas échéant. Les patients (et leurs soignants) doivent être informés de consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

Une méta-analyse d'études comparatives avec placebo et à répartition aléatoire menée par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis, dans lesquelles des antiépileptiques ont été utilisés pour traiter diverses affections, a révélé une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. On ignore le mécanisme sous-jacent au risque d'idées et de comportements suicidaires.

En tout, 43 892 patients traités dans le cadre des études cliniques comparatives avec placebo ont été retenus aux fins de la méta-analyse. Environ 75 % des patients de ces études cliniques ont été traités pour des indications autres que l'épilepsie et la majorité d'entre eux ont reçu le traitement

(antiépileptique ou placebo) en monothérapie. Les patients épileptiques représentaient environ 25 % du nombre total de patients traités dans le cadre des études cliniques comparatives avec placebo, et pour la majorité d'entre eux, le traitement (antiépileptique ou placebo) était administré en traitement d'appoint à d'autres antiépileptiques (c.-à-d que les patients des deux groupes ont reçu au moins un antiépileptique). Par conséquent, la légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires révélée par cette méta-analyse (0,43 % pour les patients prenant au moins un antiépileptique, comparativement à 0,24 % pour les patients prenant le placebo) est fondée en grande partie sur les patients qui recevaient l'antiépileptique ou le placebo en monothérapie pour des affections autres que l'épilepsie. La méthodologie de l'étude ne permet pas d'estimer le risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des antiépileptiques, du fait qu'ils représentent une population minoritaire dans cette étude et que la comparaison médicament-placebo chez cette population est rendue difficile à cause de la présence d'un traitement antiépileptique d'appoint dans les deux groupes.

Troubles du comportement

Après la commercialisation, on a signalé des cas de troubles de comportement, dont les suivants : agression, agitation, comportement anormal, troubles de l'attention et troubles d'apprentissage. Des patients de tous âges ont été touchés, y compris des personnes âgées et des enfants exposés *in utero* à des produits à base de valproate, mais un grand nombre de cas ont été signalés chez les enfants. On n'a pas observé de tendance claire quant à la dose de valproate. Dans certains cas, l'abandon du traitement par le valproate a entraîné une amélioration de l'état du patient ou son rétablissement.

Reins

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est associée à une augmentation de la fraction libre du valproate. Selon plusieurs études, la fraction plasmatique libre du valproate chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale était environ le double de celle des sujets dont la fonction rénale était normale. Par conséquent, le dosage des concentrations de valproate total chez les insuffisants rénaux peut porter à confusion, les concentrations de la fraction libre pouvant être très élevées, alors que les concentrations de valproate total semblent normales. L'hémodialyse chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale peut retirer un maximum de 20 % du valproate circulant.

Sensibilité/Résistance

Réaction d'hypersensibilité pluriorganique

On a rarement fait état de cas de réaction d'hypersensibilité pluriorganique présentant un lien temporel étroit avec l'instauration du traitement par l'acide valproïque chez des patients adultes et des enfants (temps médian de détection de la réaction de 21 jours; plage de 1 à 40 jours). Bien que le nombre de cas signalés soit limité, un grand nombre d'entre eux ont nécessité l'hospitalisation, et au moins un s'est soldé par un décès. Les signes et les symptômes de la réaction d'hypersensibilité pluriorganique se sont manifestés de différentes façons; d'une manière générale, les patients ont souffert entre autres de fièvre et d'éruptions cutanées associées à l'atteinte d'autres systèmes organiques. D'autres manifestations pouvant être associées à une telle réaction comprennent : lymphadénopathie, hépatite, anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique, anomalies hématologiques (p. ex., éosinophilie, thrombocytopénie, neutropénie), prurit, néphrite, oligurie, syndrome hépato-rénal, arthralgie et asthénie. Comme les manifestations de la réaction d'hypersensibilité pluriorganique sont variables, d'autres signes et symptômes, non mentionnés ici, en regard à d'autres systèmes organiques peuvent se manifester. Si une telle réaction est soupçonnée, il faut arrêter le traitement par Mylan-Valproic et amorcer un traitement par un autre médicament. Bien que l'existence d'une sensibilité croisée avec d'autres médicaments qui provoquent ce syndrome n'ait pas été établie, l'expérience avec certains médicaments dont l'emploi a été associé à une réaction d'hypersensibilité pluriorganique laisse croire à cette possibilité.

Fonction sexuelle/reproduction

Fertilité

On ignore l'effet de l'acide valproïque sur le développement testiculaire, la production de sperme et la fertilité chez l'humain. Pour les résultats des études sur l'animal, voir **TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie, Fertilité**.

Peau

Réactions cutanées graves

Il faut réduire la dose de lamotrigine lorsqu'on l'administre en concomitance avec Mylan-Valproic. On a fait état de réactions cutanées graves (notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante toxique) lors de l'administration concomitante de lamotrigine et d'acide valproïque (consulter la monographie de la lamotrigine pour les renseignements complets sur la posologie de lamotrigine administrée en concomitance avec l'acide valproïque).

Populations particulières

Femmes en âge de procréer

En raison du risque de malformations congénitales importantes pour le fœtus (y compris des malformations du tube neural), l'emploi de Mylan-Valproic chez la femme en âge de procréer ne doit être envisagé qu'après avoir discuté avec la patiente des risques possibles du traitement et de

les avoir clairement évalués par rapport aux bienfaits potentiels (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).

Cela est particulièrement important si on envisage de prescrire Mylan-Valproic pour traiter une maladie qui n'est généralement pas associée à une lésion permanente ou à la mort.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception pendant le traitement par Mylan-Valproic.

Femmes enceintes

Mylan-Valproic peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Comparativement à certains autres antiépileptiques, l'emploi de l'acide valproïque durant la grossesse est associé à un risque accru de malformations congénitales graves telles que des malformations du tube neural (p. ex., spina-bifida), des anomalies craniofaciales, des becs-de-lièvre, des malformations cardiovasculaires, des hypospadias, etc. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes, Malformations congénitales).

Étant donné que certaines malformations congénitales se forment au cours du premier trimestre de la grossesse, avant même le moment où la plupart des femmes apprennent qu'elles sont enceintes, il faut informer toutes les femmes en âge de procréer que l'exposition à Mylan-Valproic durant la grossesse peut être dangereuse pour le fœtus. Les femmes à qui on a décidé de prescrire Mylan-Valproic et qui ne souhaitent pas devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace. Il faut informer les femmes qui prévoient de devenir enceintes, ou qui le deviennent, des risques et des bienfaits relatifs à la prise de Mylan-Valproic et envisager chez elles des options thérapeutiques de rechange.

Les femmes enceintes ou celles qui prévoient le devenir ne doivent pas être traitées par Mylan-Valproic, à moins que les autres médicaments n'aient pas réussi à maîtriser adéquatement les symptômes ou qu'il soit vraiment contre-indiqué de les administrer pendant la grossesse. Chez ces femmes, il faut soupeser soigneusement les bienfaits du traitement par Mylan-Valproic aux risques possibles de malformation et d'autres anomalies du fœtus durant la grossesse.

Il ne faut pas interrompre subitement le traitement antiépileptique chez les patientes souffrant de crises graves, car on risque fort de déclencher un état de mal épileptique compliqué d'hypoxie et de mettre en danger la vie de la mère et du fœtus. Quant aux médicaments administrés contre les crises légères, il y a lieu d'évaluer et de comparer les risques de l'interruption du traitement avant ou durant la grossesse aux risques de malformations dans chaque cas particulier, compte tenu des antécédents familiaux de la patiente. Dans les cas où la gravité et la fréquence des crises sont telles que la patiente n'est pas en grand danger si elle cesse de prendre son médicament, on peut interrompre l'administration du médicament avant et/ou pendant la grossesse et envisager l'administration d'un autre traitement, bien qu'il ne soit pas prouvé que même les crises légères ne constituent pas des risques pour le développement de l'embryon ou du fœtus.

La femme en âge de procréer a davantage à demander conseil à son médecin et à communiquer avec lui dès le début d'une grossesse. En cas d'hésitation relativement à la poursuite du traitement antiépileptique, le médecin traitant peut consulter un spécialiste. On doit tenir compte des lignes directrices en vigueur afin de donner les meilleurs conseils possible aux patientes en ce qui concerne les risques de tératogénicité associés à Mylan-Valproic.

Les examens permettant de déceler les malformations du tube neural et d'autres malformations et faisant appel aux méthodes acceptées à l'heure actuelle doivent faire partie des soins prénatals de routine chez les femmes enceintes qui reçoivent Mylan-Valproic.

Registre des grossesses

Il faut encourager les patientes enceintes prenant Mylan-Valproic à s'inscrire au *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* (NAAED). Cela peut se faire en composant le numéro de téléphone sans frais 1-888-233-2334 et doit être fait par les patientes elles-mêmes. Elles peuvent aussi trouver des renseignements concernant ce registre sur le site Web suivant : <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Malformations congénitales

De nombreux rapports de la littérature clinique indiquent que la prise d'antiépileptiques durant la grossesse entraîne une élévation du taux de malformations chez la progéniture. En effet, la fréquence de ces anomalies dans la population en général est de 2 % environ, tandis qu'elle double ou triple chez les nourrissons de mères épileptiques traitées. Les malformations du cœur, du tube neural et le bec-de-lièvre simple ou total sont les anomalies qui contribuent le plus à cette augmentation. Néanmoins, la grande majorité des mères prenant des antiépileptiques ont des bébés normaux.

Les données décrites ci-dessous sont tirées presque exclusivement de données sur des femmes qui ont reçu du valproate pour traiter leur épilepsie. Les données du registre des grossesses indiquent que, par rapport aux autres antiépileptiques, il existe un risque accru de malformations congénitales chez les nourrissons des mères qui prennent de l'acide valproïque en monothérapie durant le premier trimestre de la grossesse. Selon les données du registre des grossesses et la *United States Centers for Disease Control* (CDC), on estime que le risque pour les femmes exposées au valproate de mettre au monde des enfants présentant une spina bifida, un bec-de-lièvre, des malformations du tube neural et un hypospadias est de 1 à 2 % environ, alors que le risque de spina bifida dans la population en général est de 0,06 à 0,07 % environ.

Dans le cadre d'une étude réalisée à l'aide des données du registre des grossesses de la NAAED, on a observé 16 cas de malformations importantes après exposition prénatale au valproate chez les nouveau-nés de 149 femmes inscrites au registre qui avaient pris du valproate durant leur grossesse. Trois des 16 cas présentaient des malformations du tube neural; les autres cas

comprenaient des anomalies craniofaciales, des malformations cardiovasculaires et des malformations de gravité variable touchant différents appareils et systèmes de l'organisme. Le registre des grossesses de la NAAED indique un taux de malformations importantes de 10,7 % chez les nouveau-nés des mères ayant suivi une monothérapie par le valproate durant la grossesse (dose quotidienne moyenne : 1 000 mg; gamme posologique : de 500 à 2 000 mg/jour) et de 2,9 % chez 1 048 femmes épileptiques ayant reçu d'autres antiépileptiques. Ces données révèlent que le risque de malformations importantes après une exposition *in utero* au valproate est 4 fois plus élevé que celui de tout autre antiépileptique.

Les données d'une méta-analyse (comprenant des données de registres et d'études de cohortes) ont montré une augmentation de la fréquence des malformations congénitales chez les enfants de femmes épileptiques ayant suivi une monothérapie par le valproate durant la grossesse. Les données dont on dispose indiquent que cet effet varie en fonction de la dose.

Risque de problèmes neurologiques après une exposition in utero

Atrophie cérébrale

L'exposition *in utero* à des produits à base de valproate a été associée à une atrophie cérébrale accompagnée de divers types de problèmes neurologiques, y compris un retard de développement et des troubles psychomoteurs (voir **EFFETS SECONDAIRES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Atrophie du cerveau**).

Retards de développement, baisse des scores de QI, autisme et (ou) troubles de nature autistique

On a fait état dans des rapports postcommercialisation de cas de retard de développement, d'autisme et (ou) de troubles de nature autistique chez des enfants nés de femmes qui ont pris Mylan-Valproic pendant leur grossesse.

Le valproate peut causer une baisse des scores QI après exposition *in utero*, de façon proportionnelle à la dose. Selon les études épidémiologiques qui ont été publiées, les enfants exposés *in utero* au valproate obtiennent de moins bons résultats aux tests cognitifs que les enfants exposés *in utero* à d'autres antiépileptiques ou non exposés à un antiépileptique. Bien que toutes les études accessibles comportent des limites méthodologiques, la prépondérance de la preuve étaye la conclusion qu'une exposition *in utero* à Mylan-Valproic peut causer une baisse du QI chez les enfants.

Syndrome de sevrage chez le nouveau-né

Un syndrome de sevrage (par exemple, agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, énervement, hyperkinésie, troubles de tonicité, tremblements, convulsions et troubles alimentaires) peut survenir, dans les jours suivant la naissance, chez les nouveau-nés dont la mère a pris du valproate durant le dernier trimestre de la grossesse.

Anomalies de la coagulation

Après la commercialisation, on a signalé des cas d'anomalies de la coagulation chez des patients de tous âges traités par le valproate, notamment une thrombocytopénie, de l'hypofibrinogénémie et/ou une baisse des autres facteurs de coagulation, ce qui peut entraîner des saignements et d'autres complications, particulièrement s'il s'agit d'une baisse des facteurs VII, VIII et XIII. Ces anomalies ne sont pas nécessairement proportionnelles à la dose. Certaines hémorragies peuvent comprendre des saignements des muqueuses (p. ex., ménorragie, épistaxis, hématurie, méléna), une tendance aux ecchymoses, des hématomes des tissus mous, de l'hémarthrose et une hémorragie intracrânienne. Il faut faire preuve de prudence chez les patients prenant du valproate et des anticoagulants et en cas de blessure ou d'intervention chirurgicale, afin d'éviter les saignements menaçants pour la vie ou d'issue fatale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique, Thrombocytopénie**).

Les femmes enceintes qui prennent de l'acide valproïque peuvent également présenter des anomalies de la coagulation, ce qui peut entraîner des complications hémorragiques chez le nouveau-né, y compris le décès (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique, Thrombocytopénie**). Si Mylan-Valproic est prescrit pendant la grossesse, on doit surveiller attentivement les paramètres de la coagulation.

Insuffisance hépatique

L'administration de valproate durant la grossesse a entraîné deux cas d'insuffisance hépatique mortelle, l'un chez un nouveau-né et l'autre chez un nourrisson.

Hypoglycémie

On a signalé dans des rapports postcommercialisation des cas graves d'hypoglycémie chez les nouveau-nés dont les mères avaient reçu un traitement par baisse durant la grossesse. Dans la plupart des cas, l'acide valproïque était le seul antiépileptique signalé. La plupart de ces nouveau-nés présentaient aussi d'autres anomalies congénitales, telles que l'hypospadias, une dysmorphie faciale complexe, des anomalies des membres, des anomalies cardiaques graves, etc. Par conséquent, lorsqu'on décide de prescrire Mylan-Valproic pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant un traitement avec ce médicament, il faut aviser cette dernière des risques potentiels pour le fœtus.

Anomalies de la glande thyroïde

Des cas d'hypothyroïdie ont été signalés chez des nouveau-nés dont la mère avait pris du valproate durant la grossesse. On a également observé des élévations des concentrations sériques de la thyrotrophine ou une diminution du taux sérique de thyroxine chez les enfants recevant un traitement par le valproate. De plus, des cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie ont été signalés chez des adultes et des enfants recevant une monothérapie par le valproate.

Térogénicité chez l'animal

Des études réalisées sur des animaux ont démontré que l'acide valproïque a des effets tératogènes (voir **TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie**) et des études sur des femmes ont montré que le médicament traversait la barrière placentaire. On a observé une augmentation de la fréquence des malformations ainsi qu'un retard de la croissance intra-utérine et la mort chez des souris, des rats, des lapins et des singes exposés au valproate avant la naissance. Les anomalies structurelles les plus communes chez les sujets animaux sont les malformations du squelette, mais on a aussi noté des troubles de la fermeture du tube neural chez des souris exposées à des concentrations de valproate de plus de 230 mcg/mL (2,3 fois la limite supérieure de la marge thérapeutique chez l'humain dans le traitement de l'épilepsie) dans le plasma maternel durant les périodes critiques du développement embryonnaire.

L'administration d'une dose orale de 200 mg/kg/jour ou plus (50 % ou plus de la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m²) à des rates gravides au cours de l'organogénèse a causé des malformations (cœur, appareil génito-urinaire et squelette) et un retard de la croissance chez la progéniture. Ces doses ont entraîné chez les rates des pics plasmatiques de valproate d'environ 340 mcg/mL ou plus (3,4 fois ou plus la limite supérieure de la marge thérapeutique chez l'humain dans le traitement de l'épilepsie). On a signalé des troubles du comportement chez les petits de rates ayant reçu une dose de 200 mg/kg/jour pendant la plus grande partie de la gestation.

L'administration d'une dose orale de 350 mg/kg/jour (environ 2 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m²) a provoqué des malformations du squelette et des viscères chez les lapereaux exposés durant l'organogénèse. On a observé des malformations du squelette, un retard de la croissance et la mort chez des singes rhésus suivant l'administration orale d'une dose de 200 mg/kg/jour (égale à la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m²) durant l'organogénèse. Cette dose a donné des concentrations maximales de valproate d'environ 280 mcg/mL (2,8 fois la limite supérieure de la marge thérapeutique chez l'humain dans le traitement de l'épilepsie) dans le plasma maternel.

Femmes qui allaitent

L'acide valproïque passe dans le lait maternel. On a noté que sa concentration dans le lait maternel pouvait atteindre de 1 à 10 % de la concentration sérique. En règle générale, la mère qui reçoit Mylan-Valproic ne doit pas allaiter. On ne connaît pas les effets du produit sur le nourrisson allaité. Selon la littérature et l'expérience clinique, des troubles hématologiques peuvent survenir chez le nouveau-né.

Enfants (< 18 ans)

L'expérience a montré que les risques d'hépatotoxicité mortelle étaient considérablement plus grands chez les enfants de moins de deux ans, surtout chez ceux qui souffraient des affections

énumérées plus haut (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle**). Si l'on doit administrer de l'acide valproïque à cette population, il faut faire preuve d'une très grande prudence et utiliser le produit seul. Il importe d'évaluer les avantages du traitement par rapport aux risques qu'il peut entraîner (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Chez les enfants de plus de deux ans, l'expérience dans le traitement de l'épilepsie a permis de constater que l'incidence d'hépatotoxicité mortelle diminuait considérablement avec l'âge.

Chez les enfants âgés de plus de 2 ans qui présentent des signes cliniques évoquant une maladie mitochondriale héréditaire, Mylan-Valproic ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Maladies mitochondriales**).

Chez les jeunes enfants, particulièrement ceux qui reçoivent des médicaments inducteurs d'enzymes, on doit administrer des doses d'entretien plus fortes pour atteindre les concentrations visées de valproate libre et total. La variabilité de la fraction libre restreint l'utilité clinique de mesurer les concentrations plasmatiques totales de valproate. En interprétant les concentrations de valproate chez l'enfant, il faut tenir compte des facteurs influant sur le métabolisme hépatique et la liaison aux protéines.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les modifications dans la cinétique du valproate libre chez les personnes âgées indiquent que la dose initiale doit être réduite dans cette population (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

L'innocuité et l'efficacité de l'acide valproïque chez les patients âgés souffrant d'épilepsie n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. Compte tenu du peu d'expérience dont on dispose en ce qui concerne l'utilisation de l'acide valproïque chez les patients âgés, on doit faire preuve de prudence en ce qui concerne la détermination de la dose du produit dans cette population, qui présente plus fréquemment des troubles hépatiques et rénaux.

Une étude réalisée chez des patients âgés fait état de somnolence liée au valproate et d'abandons du traitement par l'acide valproïque en raison de cet effet secondaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées, Somnolence chez les patients âgés**). Dans cette population, il faut donc réduire la dose initiale ainsi que réduire la dose, voire interrompre le traitement, en présence de somnolence excessive (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Somnolence chez les patients âgés

Chez un groupe de patients âgés (âge moyen = 83 ans; n = 172), on a augmenté la dose de l'acide valproïque de 125 mg/jour pour atteindre la dose cible de 20 mg/kg/jour. Comparativement aux patients du groupe témoin (placebo), un nombre statistiquement plus élevé de patients traités par le valproate ont présenté de la somnolence et, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, plus de patients de ce groupe ont souffert de déshydratation. Les abandons de traitement en raison de la somnolence étaient également significativement plus nombreux chez les patients qui ont pris du valproate que chez ceux qui ont pris le placebo. Chez environ la moitié des patients qui présentaient de la somnolence, on a également noté une réduction de l'apport alimentaire et une perte de poids. On doit donc, chez le patient âgé, augmenter la dose plus graduellement et suivre régulièrement la consommation de liquides ainsi que les signes d'apparition de déshydratation, de somnolence, d'infections urinaires et d'autres effets secondaires. Il faut songer à réduire la dose, voire même à interrompre l'administration de Mylan-Valproic, chez les patients qui présentent une réduction de l'apport alimentaire ou liquidien ou encore une somnolence excessive (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Étant donné que Mylan-Valproic risque d'interagir avec des médicaments qui peuvent provoquer une induction enzymatique lorsqu'ils sont administrés en concomitance, il est recommandé de mesurer périodiquement les concentrations plasmatiques du valproate et de ces médicaments au début du traitement et chaque fois que l'on ajoute ou retire un médicament inducteur d'enzymes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Surveillance des concentrations de valproate

La liaison du valproate aux protéines est réduite chez les personnes âgées, chez les patients atteints de troubles rénaux et en présence de certains médicaments (par ex., l'acide acétylsalicylique). Les mesures de la concentration plasmatique de valproate peuvent donc être trompeuses chez ces patients, puisque l'exposition au médicament peut en fait être plus importante que ne l'indiquent les dosages (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hyperammonémie; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique, Thrombocytopénie et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 1).**

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Les réactions indésirables le plus fréquemment signalés sont les nausées, les vomissements et l'indigestion. Comme l'acide valproïque est habituellement administré avec d'autres antiépileptiques, il est difficile, dans la plupart des cas, de déterminer si les effets secondaires

mentionnés dans la présente section sont dus à l'acide valproïque seul ou à l'association médicamenteuse.

La liste qui suit fait état des effets indésirables (classés par système, appareil ou organe) de l'acide valproïque ayant été signalés dans le cadre d'études portant sur l'épilepsie ou dans des rapports spontanés ou provenant d'autres sources.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	La thrombocytopénie et l'inhibition de la seconde phase de l'agrégation plaquettaire peuvent se manifester par une modification du temps de saignement, des pétéchies, des contusions, la formation d'hématomes, des épistaxis et des hémorragies (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, <u>Système hématopoïétique, Thrombocytopénie</u>). On a observé également des cas de lymphocytose relative, de macrocytose, d'hypofibrinogénémie, de leucopénie, d'éosinophilie, d'anémie (y compris d'anémie macrocytaire avec ou sans carence en folate), d'anémie aplasique, de pancytopénie, d'hypoplasie médullaire, d'agranulocytose et de porphyrie intermittente aiguë.
Troubles cardiaques :	Bradycardie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	On a observé des cas, réversibles et irréversibles, de perte de l'ouïe. Cependant, aucun lien de cause à effet n'a encore été établi. On a également signalé des cas d'otalgie.
Troubles gastro-intestinaux :	<p>Les effets secondaires le plus fréquemment signalés au début du traitement sont les nausées, les vomissements et l'indigestion. Ils sont d'ordinaire passagers et requièrent rarement l'interruption du traitement. La diarrhée, des crampes abdominales, la constipation et des troubles gingivaux (principalement l'hyperplasie gingivale) ont également été observés.</p> <p>On a signalé des cas de pancréatite aiguë, notamment de rares cas de décès, associés au traitement par l'acide valproïque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Foie/voies biliaires/pancréas, Pancréatite</u>).</p> <p>On a signalé des cas d'enflure de la parotide chez des patients qui recevaient de l'acide valproïque.</p>
Troubles généraux et atteintes au point d'administration :	Œdème des extrémités, fièvre et hypothermie.

Troubles hépatobiliaires :	Une légère augmentation du taux des transaminases [aspartate aminotransférase (AST ou SGOT) et alanine aminotransférase (ALT ou SGPT)], ainsi que de la lactico-déshydrogénase (LDH) est observée fréquemment et semble dépendre de la dose administrée. Les épreuves biologiques révèlent à l'occasion une élévation de la concentration de bilirubine sérique de même que d'autres anomalies de la fonction hépatique. Ces résultats peuvent traduire une hépatotoxicité potentiellement grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle).
Troubles du système immunitaire :	Réaction allergique et anaphylaxie.
Infections et infestations :	Pneumonie et otite moyenne.
Épreuves de laboratoire :	Résultats anormaux aux épreuves de la fonction thyroïdienne (y compris l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes, Anomalies de la glande thyroïde et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire).
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	On a fait état de cas d'hyperammoniémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hyperammoniémie), d'hyponatrémie et de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. On a également signalé de rares cas du syndrome de Fanconi (dysfonctionnement du tubule rénal proximal), surtout chez des enfants. On a signalé une diminution des concentrations de carnitine, mais la pertinence clinique de ce fait demeure indéterminée. Enfin, on a fait état d'hyperglycinémie dont l'issue a été fatale chez un patient déjà atteint d'une hyperglycinémie sans cétose. On a également signalé des cas d'anorexie avec une certaine perte de poids ou d'augmentation de l'appétit avec un certain gain pondéral.
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	De la faiblesse et des douleurs osseuses ont été observées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles/rhabdomyolyse).

Des rapports font état de diminution de la masse osseuse pouvant évoluer vers l'ostéoporose et l'ostéopénie pendant le traitement prolongé avec certains anticonvulsivants, dont l'acide valproïque. Certaines études ont révélé que l'ajout d'un supplément de calcium et de vitamine D pouvait avoir des effets bénéfiques chez les patients qui suivent un traitement à long terme par l'acide valproïque.

De rares cas de syndrome s'apparentant au lupus érythémateux ont été rapportés.

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes):

Syndrome myélodysplasique chez les adultes et les enfants (tous les enfants recevaient une monothérapie par le valproate). Chez certains adultes et (ou) enfants, on a noté que le syndrome myélodysplasique était réversible après l'arrêt du traitement par le valproate.

Troubles du système nerveux :

La sédation peut survenir chez le patient qui prend l'acide valproïque seul, mais elle est plus fréquente chez le patient qui prend l'acide valproïque en association avec d'autres antiépileptiques. La réduction de la posologie des autres antiépileptiques corrige en général cet effet.

On a aussi relevé les symptômes suivants : hallucinations, ataxie, céphalées, nystagmus, diplopie, astérisis, mouches volantes, tremblements (peut-être liés à la dose), confusion, dysarthrie, étourdissements, hypoesthésie, vertiges, troubles de la coordination, troubles de la mémoire, troubles cognitifs et parkinsonisme. De rares cas de coma chez les sujets prenant l'acide valproïque seul ou en association avec du phénobarbital ont aussi été rapportés.

On a signalé des cas d'encéphalopathie, avec ou sans fièvre ou hyperammoniémie, en l'absence de dysfonctionnement hépatique ou de concentrations plasmatiques inappropriées de valproate. La plupart des patients se sont rétablis et ont manifesté une nette amélioration de leurs symptômes à l'arrêt du traitement.

Après la commercialisation du produit, on a signalé des cas d'atrophie cérébrale et cérébelleuse réversible et irréversible ayant une relation temporelle avec l'utilisation de produits à base

de valproate. Dans certains cas, les patients se sont rétablis avec des séquelles permanentes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Atrophie du cerveau**). Les cas d'atrophie cérébrale observés chez les enfants exposés *in utero* au valproate comprenaient divers types de problèmes neurologiques, dont un retard de développement et des troubles psychomoteurs (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).

- Troubles psychiatriques : Troubles émotifs, dépression, psychose, agressivité, hyperactivité psychomotrice, hostilité, agitation, troubles de l'attention, comportement anormal, troubles d'apprentissage et troubles du comportement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie**).
- Troubles rénaux et urinaires : Énurésie, insuffisance rénale aiguë, néphrite tubulo-interstitielle et infections des voies urinaires.
- Troubles du système reproducteur et affections mammaires : On a signalé des cas d'irrégularité des menstruations, d'aménorrhée secondaire, d'augmentation du volume des seins et de galactorrhée chez des patientes recevant l'acide valproïque.
- Hyperandrogénie (hirsutisme, virilisme, acné, alopecie masculine et (ou) augmentation de la production d'androgène).
- De rares cas de maladie polykystique ovarienne ont été signalés dans des déclarations spontanées. Une relation de cause à effet n'a pas été établie.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Augmentation de la toux, épanchement pleural.
- Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Des cas d'alopecie (perte de cheveux) et de troubles capillaires (p. ex., texture anormale des cheveux, altération de la couleur des cheveux, croissance pileuse anormale) transitoires et (ou) associés à la dose ont été observés. On a également noté, quoique rarement, les effets suivants : éruptions cutanées, photosensibilité, prurit généralisé, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et pétéchies.
- On a signalé de rares cas d'épidermolyse nécrosante toxique, y compris le décès d'un nourrisson de six mois qui recevait de

l'acide valproïque et divers autres médicaments en association. Un autre rapport d'épidermolyse nécrosante toxique signale le décès d'un patient de 35 ans souffrant de sida qui prenait divers médicaments de façon concomitante et présentait des antécédents de multiples effets cutanés secondaires à la prise de médicaments.

On a fait état de réactions cutanées graves lors de l'administration concomitante de lamotrigine et de l'acide valproïque (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 1**).

On a également signalé des cas de vasculite cutanée.

Effets secondaires chez les patients âgés

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, on a observé des cas plus fréquents de blessure accidentelle, d'infection, de douleur et, à un degré moindre, de somnolence et de tremblements, par comparaison aux patients âgés de 18 à 65 ans. La survenue de la somnolence et des tremblements semblait associée à l'arrêt du traitement par l'acide valproïque

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- De rares cas de coma chez des patients prenant de l'acide valproïque seul ou en association avec du phénobarbital ont été signalés (voir **Interactions médicament-médicament, Tableau 1**).
- On a fait état de réactions cutanées graves (notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante toxique) lors de l'administration concomitante de lamotrigine et d'acide valproïque (voir **Interactions médicament-médicament, Tableau 1**).

Aperçu

L'acide valproïque est un faible inhibiteur de certaines isoenzymes du cytochrome P450, de l'époxyde hydratase et des glucuronyltransférases.

Les médicaments influant sur le taux d'expression des enzymes hépatiques, surtout ceux qui font augmenter les taux des glucuronyltransférases (tel que le ritonavir; voir le Tableau 1 ci-dessous), peuvent augmenter la clairance du valproate. Par exemple, la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital (ou la primidone) peuvent doubler la clairance du valproate. Ainsi, chez les patients recevant de l'acide valproïque en monothérapie, la demi-vie du médicament est généralement plus longue et les concentrations, plus élevées que chez les patients recevant plusieurs antiépileptiques.

Par contraste, on s'attend que les médicaments inhibiteurs des isoenzymes du cytochrome P450, notamment les antidépresseurs, influent peu sur la clairance du valproate puisque l'oxydation microsomale du cytochrome P450 est une voie métabolique secondaire relativement mineure par comparaison à la glucuronidation et à la bêta-oxydation.

L'administration concomitante de l'acide valproïque et de médicaments qui se lient fortement aux protéines (par ex., acide acétylsalicylique, carbamazépine, dicoumarol, warfarine, tolbutamide et phénytoïne) peut entraîner une modification des concentrations plasmatiques des médicaments.

Étant donné que l'acide valproïque risque d'interagir avec des médicaments qui peuvent provoquer une induction enzymatique lorsqu'ils sont administrés en concomitance, il est recommandé de mesurer périodiquement les concentrations plasmatiques du valproate et de ces médicaments au début du traitement et chaque fois que l'on ajoute ou retire un médicament inducteur d'enzymes.

Interactions médicament-médicament

Le **tableau 1** fournit des renseignements sur l'effet possible de plusieurs médicaments d'usage courant sur le comportement pharmacocinétique de l'acide valproïque, de même que sur l'effet possible de l'acide valproïque sur le comportement pharmacocinétique et pharmacodynamique de plusieurs médicaments d'usage courant. La liste n'est pas exhaustive et ne pourrait d'ailleurs pas l'être, puisque l'on signale continuellement l'apparition de nouvelles interactions. Veuillez noter que les médicaments peuvent être classés par nom, famille ou classe pharmacologique. Il est recommandé de lire la section en entier.

Tableau 1. Résumé des études sur les interactions médicament-médicament, y compris les interactions importantes, les interactions non importantes sur le plan clinique et l'absence d'interactions

Médicament concomitant	Réf	Effet	Commentaire clinique
Acétaminophène	ÉC	↔ acétaminophène	L'acide valproïque n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de l'acétaminophène lorsque ces deux médicaments ont été administrés en concomitance chez trois patients épileptiques.
Acide acétylsalicylique	ÉC	↑ valproate	Une étude portant sur l'administration concomitante d'acide acétylsalicylique à doses antipyrétiques (de 11 à 16 mg/kg) et d'acide valproïque chez des enfants (n=6) a fait état d'une baisse de la liaison aux protéines et d'une inhibition du métabolisme du valproate. La fraction libre de valproate était quatre fois supérieure en présence d'acide acétylsalicylique par comparaison à l'emploi de l'acide valproïque seul. Le taux de métabolites excrétés par suite de la bêta-oxydation (2-en VPA, 3-hydroxy-VPA et 3-kéto-VPA) est passé de 25 % lorsque l'acide valproïque était administré seul, à 8,3 % lorsqu'il était administré en concomitance avec de l'acide acétylsalicylique. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'acide valproïque en même temps que des médicaments qui modifient la coagulation (p. ex., acide acétylsalicylique et warfarine (voir EFFETS SECONDAIRES)).
Alcool	T	Aucune interaction pharmacocinétique	L'acide valproïque peut potentialiser l'effet dépressif de l'alcool sur le SNC.
Amitriptyline et nortriptyline	ÉC	En général : ↓ amitriptyline ↓ nortriptyline	À la suite de l'administration d'une dose unique d'amitriptyline (50 mg) par voie orale à quinze volontaires sains (10 hommes et 5 femmes) recevant déjà de l'acide valproïque (500 mg 2 f.p.j.), la clairance plasmatique de l'amitriptyline a baissé de 21 % et la clairance nette de la

Médicament concomitant	Réf	Effet	Commentaire clinique
		Rarement : ↑ amitriptyline ↑ nortriptyline	nortriptyline, de 34 %. De rares rapports de postcommercialisation portant sur l'utilisation concomitante de l'acide valproïque et de l'amitriptyline ont fait état d'une augmentation des concentrations d'amitriptyline et de nortriptyline. On a rarement associé l'utilisation concomitante d'amitriptyline et d'acide valproïque à une intoxication. Il faut songer à surveiller les concentrations d'amitriptyline chez les patients qui prennent ce médicament en même temps que Mylan-Valproic; il faut également songer à réduire la dose d'amitriptyline ou de nortriptyline lorsque ces médicaments sont pris en concomitance avec l'acide valproïque.
Antiacides	ÉC	↔ valproate	Une étude portant sur l'administration concomitante de l'acide valproïque (500 mg) et d'antiacides d'usage courant (Maalox, Trisogel et Titralac à des doses de 160 milliéquivalents) n'a fait état d'aucun effet sur le degré d'absorption de l'acide valproïque.
Autres : Antipsychotiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et antidépresseurs tricycliques			Lorsqu'ils sont administrés avec l'acide valproïque, les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques et les IMAO favorisent la dépression du SNC et risquent d'abaisser le seuil épiléptogène. Il peut être nécessaire de procéder à des ajustements de la posologie afin de maîtriser l'épilepsie.
Benzodiazépines			L'acide valproïque peut diminuer le métabolisme d'oxydation par le foie de certaines benzodiazépines, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques (voir Tableau 1, Diazépam et Lorazépam).
Carbamazépine / Carbamazépine - 10,11-époxyde	ÉC	↓ CBZ ↑ CBZ-E ↓ valproate	L'administration concomitante de carbamazépine (CBZ) et d'acide valproïque peut abaisser les concentrations plasmatiques et la demi-vie du valproate en raison d'une augmentation du métabolisme provoquée par l'activité des enzymes microsomaux hépatiques. La surveillance des concentrations plasmatiques est recommandée lorsque l'administration de l'un ou de l'autre de ces deux médicaments est entreprise ou interrompue. Les modifications de la concentration plasmatique du métabolite carbamazépine -10,11-époxyde (CBZ-E) ne peuvent cependant pas être décelées par le dosage plasmatique standard de la carbamazépine. Chez des patients épileptiques, l'administration concomitante d'acide valproïque et de carbamazépine a

Médicament concomitant	Réf	Effet	Commentaire clinique
			fait diminuer de 17 % les concentrations plasmatiques de la carbamazépine, tandis qu'elle a fait augmenter de 45 % celles du métabolite carbamazépine -10,11-époxyde.
Antibiotiques de la classe des carbapénems		↓ valproate	Les carbapénems (ertapénem, imipénem, mérépénem, doripénem) peuvent réduire les concentrations d'acide valproïque à des niveaux sous-thérapeutiques. Cela peut entraîner une perte de la maîtrise des crises chez les patients épileptiques ou une perte d'efficacité du médicament chez les non-épileptiques. On a signalé des cas de crises convulsives perthérapeutiques chez certains patients épileptiques recevant de l'acide valproïque en association avec un carbapénem. L'augmentation de la dose d'acide valproïque pourrait être insuffisante pour neutraliser cette interaction. Si l'administration d'une telle association médicamenteuse est essentielle, on doit surveiller les concentrations sériques d'acide valproïque tous les jours après avoir amorcé le traitement par un carbapénem. Il est recommandé d'envisager un autre antibiotique ou un autre anticonvulsivant si les concentrations sériques d'acide valproïque diminuent considérablement ou si les crises ne sont plus aussi bien maîtrisées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interaction avec les antibiotiques de la classe des carbapénems).
Chlorpromazine	ÉC	↑ valproate	Dans le cadre d'une étude où des patients schizophrènes prenant déjà de l'acide valproïque (200 mg 2 f.p.j.) ont reçu de 100 à 300 mg/jour de chlorpromazine, les concentrations plasmatiques minimales du valproate ont augmenté de 15 %. Cette augmentation n'a pas été jugée importante sur le plan clinique.
Cimétidine	T	↑ valproate	La cimétidine peut ralentir la clairance de l'acide valproïque et augmenter sa demi-vie en modifiant le métabolisme de ce dernier. Chez les patients qui prennent de l'acide valproïque, on doit surveiller les concentrations plasmatiques d'acide valproïque lorsqu'on entreprend ou interrompt le traitement par la cimétidine ou qu'on augmente ou diminue la posologie. La dose d'acide valproïque doit être ajustée en conséquence.
Clonazépam	T	Aucune interaction pharmacocinétique	L'administration concomitante d'acide valproïque et de clonazépam peut provoquer un état d'absence chez les patients qui ont des antécédents d'absence.
Clozapine	ÉC	Aucune interaction	Aucune interaction n'a été observée chez des patients psychotiques (n=11) recevant concurremment de l'acide valproïque et de la clozapine.

Médicament concomitant	Réf	Effet	Commentaire clinique
Diazépam	ÉC	↑ diazépam	Le valproate déplace le diazépam de ses sites de liaison à l'albumine plasmatique et en inhibe le métabolisme. L'administration concomitante d'acide valproïque (1 500 mg/jour) et de diazépam (10 mg) à des volontaires sains (n = 6) a augmenté la fraction libre de diazépam de 90 %. La clairance plasmatique et le volume de distribution du diazépam libre ont diminué de 25 et de 20 %, respectivement, en présence de valproate. L'ajout du valproate n'a pas influé sur la demi-vie d'élimination du diazépam.
Éthosuximide	ÉC	↑ éthosuximide	Le valproate inhibe le métabolisme de l'éthosuximide. L'administration concomitante d'une dose unique de 500 mg d'éthosuximide et d'acide valproïque (de 800 à 1 600 mg/jour) chez des volontaires sains (n=6) a prolongé de 25 % la demi-vie d'élimination de l'éthosuximide et a fait baisser de 15 % sa clairance totale, par comparaison à l'emploi de l'éthosuximide seul. On doit vérifier la survenue de modifications dans les concentrations plasmatiques de l'acide valproïque et de l'éthosuximide chez les patients recevant ces deux médicaments, surtout s'ils les prennent en concomitance avec d'autres anticonvulsivants.
Felbamate	ÉC	↑ valproate	Dans le cadre d'une étude où des patients épileptiques (n = 10) ont reçu 1 200 mg/jour de felbamate en concomitance avec de l'acide valproïque, la concentration maximale moyenne du valproate a augmenté de 35 % (de 86 à 115 mcg/mL) par comparaison à l'acide valproïque employé seul. Lorsque l'on a augmenté la dose de felbamate à 2 400 mg/jour, la concentration maximale moyenne du valproate est passée à 133 mcg/mL (augmentation supplémentaire de 16 %). L'instauration d'un traitement par le felbamate peut commander une diminution de la posologie de l'acide valproïque. L'emploi concomitant de felbamate et de valproate peut nécessiter des doses plus faibles d'acide valproïque.
Halopéridol	ÉC	↔ valproate	Dans le cadre d'une étude où des patients schizophrènes prenant déjà de l'acide valproïque (200 mg 2 f.p.j.) ont reçu de 6 à 10 mg/jour d'halopéridol, aucune modification significative des concentrations plasmatiques minimales du valproate n'a été signalée.
Lamotrigine	ÉC	↑ lamotrigine ↓ valproate	On a évalué l'effet de l'acide valproïque sur la lamotrigine chez six hommes en bonne santé. Chaque sujet a reçu, d'une part, une dose unique de lamotrigine seule par voie orale, et, d'autre part, une dose unique de lamotrigine par

Médicament concomitant	Réf	Effet	Commentaire clinique
			<p>voie orale et six doses de 200 mg d'acide valproïque (une dose toutes les huit heures, la première dose d'acide valproïque ayant été administrée une heure avant la dose de lamotrigine). L'administration de l'acide valproïque a réduit de 21 % la clairance totale de la lamotrigine et a fait passer la demi-vie d'élimination plasmatique de 37,4 heures à 48,3 heures ($p < 0,005$). La clairance rénale de la lamotrigine est demeurée inchangée. Dans une étude de la lamotrigine à l'état d'équilibre chez dix sujets volontaires en bonne santé, la demi-vie d'élimination de la lamotrigine est passée de 26 heures à 70 heures (augmentation de 165 %) lorsque le médicament était administré en concomitance avec l'acide valproïque.</p> <p>Dans le cadre d'une étude menée chez 16 patients épileptiques, l'acide valproïque a fait doubler la demi-vie d'élimination plasmatique de la lamotrigine. Dans le cadre d'une étude ouverte, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la lamotrigine était de 14 heures chez les patients qui recevaient des antiépileptiques inducteurs d'enzymes (par ex., carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital ou primidone), par comparaison à 30 heures chez ceux qui recevaient l'acide valproïque en plus d'un antiépileptique inducteur d'enzymes. Cette dernière valeur est comparable à la demi-vie de la lamotrigine en monothérapie, ce qui donne à penser que l'acide valproïque risque de neutraliser l'effet de l'inducteur enzymatique. Si l'on cesse l'administration de l'acide valproïque chez un patient recevant de la lamotrigine en concomitance avec un antiépileptique inducteur d'enzymes, les concentrations plasmatiques de la lamotrigine risquent de diminuer. On doit surveiller de près l'état des patients recevant une polythérapie antiépileptique si l'on ajoute un médicament à leur traitement, ou si l'on en cesse l'administration ou si l'on modifie la dose d'un médicament.</p> <p>On a fait état de réactions cutanées graves (notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante toxique) lors de l'administration concomitante de lamotrigine et d'acide valproïque.</p>
Lithium	ÉC	↔ lithium	<p>Dans le cadre d'une étude croisée de doses multiples, comparative avec placebo, à double insu portant sur 16 volontaires sains de sexe masculin, la valeur des paramètres pharmacocinétiques du lithium n'a pas été modifiée par la présence ou l'absence du valproate. La présence de lithium a toutefois entraîné une augmentation de 11 à 12 % de l'ASC et de la C_{max} du valproate. Le T_{max} pour sa part était réduit. Bien que ces modifications soient</p>

Médicament concomitant	Réf	Effet	Commentaire clinique
			<p>significatives sur le plan statistique, on ne croit pas qu'elles aient une importance sur le plan clinique.</p> <p>L'administration concomitante d'acide valproïque (500 mg 2 f.p.j) et de carbonate de lithium (300 mg 3 f.p.j.) à des volontaires sains de sexe masculin (n=16) n'a eu aucun effet sur la cinétique à l'état d'équilibre du lithium.</p>
Lorazépam	ÉC	↑ lorazépam	L'administration concomitante d'acide valproïque (500 mg 2 f.p.j.) et de lorazépam (1 mg 2 f.p.j.) à des volontaires sains de sexe masculin (n = 9) a occasionné une réduction de 17 % de la clairance plasmatique du lorazépam. Cette réduction n'a pas été jugée importante sur le plan clinique.
Olanzapine	ÉC	↓ olanzapine	L'administration concomitante d'une seule dose de 5 mg d'olanzapine chez 10 volontaires sains non épileptiques recevant 1 000 mg de le divalproex sodique à libération prolongée en comprimé, une fois par jour, n'a pas modifié la C _{max} ni la demi-vie d'élimination de l'olanzapine. Cependant, l'ASC de l'olanzapine a été de 35 % inférieure en présence de divalproex sodique à libération prolongée en comprimé. On ne connaît pas l'importance clinique de ce phénomène.
Contraceptifs oraux stéroïdiens	ÉC	Aucune interaction pharmacocinétique	<p>Il semble qu'il y ait une association entre la prise de certains antiépileptiques capables de provoquer une induction enzymatique et l'échec de la contraception orale. Cette interaction peut s'expliquer par le fait que les médicaments responsables d'une induction enzymatique abaisseraient de façon significative les concentrations plasmatiques de ces préparations d'hormones stéroïdes, ce qui donnerait lieu à une ovulation. Il est cependant possible que d'autres mécanismes sans lien avec l'induction enzymatique soient responsables de l'échec de la contraception orale. L'acide valproïque n'entraînant pas de forte induction enzymatique, on ne s'attend pas qu'il soit responsable d'une diminution des concentrations des hormones stéroïdes. Néanmoins, les données cliniques portant sur l'interaction entre l'acide valproïque et les contraceptifs oraux sont rares.</p> <p>L'administration d'une dose unique d'éthinylœstradiol (50 mcg)/lévonorgestrel (250 mcg) à six femmes recevant de l'acide valproïque (200 mg 2 f.p.j.) depuis deux mois n'a laissé entrevoir aucune interaction pharmacocinétique.</p>
Phénobarbital	ÉC	↑ phénobarbital	On a montré que le valproate inhibe le métabolisme du phénobarbital. Chez des sujets sains (n=6), l'administration concomitante de l'acide valproïque (250

Médicament concomitant	Réf	Effet	Commentaire clinique
			<p>mg 2 f.p.j. pendant 14 jours) et de phénobarbital (dose unique de 60 mg) a prolongé la demi-vie du phénobarbital de 50 % et fait chuter sa clairance plasmatique de 30 %. En présence de valproate, la fraction du phénobarbital excrétée inchangée a augmenté de 50 %.</p> <p>Ce phénomène peut provoquer une grave dépression du SNC, avec ou sans augmentation significative des concentrations plasmatiques des barbituriques ou du valproate. Il faut donc suivre de près les patients traités concurremment avec des barbituriques pour déceler tout signe d'intoxication neurologique, mesurer les concentrations plasmatiques des barbituriques si cela est possible et en réduire la posologie au besoin.</p>
Phénytoïne	ÉC	↑ phénytoïne	<p>Le valproate déplace la phénytoïne de ses sites de liaison à l'albumine plasmatique et en inhibe le métabolisme hépatique. L'administration concomitante d'acide valproïque (400 mg 3 f.p.j.) et de phénytoïne (250 mg) à des volontaires sains (n=7) a augmenté la fraction libre de phénytoïne de 60 %. La clairance plasmatique totale et le volume apparent de distribution de la phénytoïne ont augmenté de 30 % en présence de valproate. La clairance et le volume apparent de distribution de la phénytoïne libre ont tous deux diminué de 25 %.</p> <p>On a signalé des cas de crises convulsives perthérapeutiques chez des patients épileptiques recevant l'association acide valproïque et phénytoïne. Il y a donc lieu d'ajuster la posologie de la phénytoïne selon l'état clinique du patient.</p>
Primidone	T	↑ phénobarbital	<p>La primidone est transformée en un barbiturique (phénobarbital). Ainsi, en présence d'acide valproïque, elle peut causer une interaction semblable ou identique à celle du phénobarbital.</p>
Quétiapine			<p>L'administration concomitante de valproate et de quétiapine peut augmenter le risque de neutropénie/leucopénie.</p>
Rifampine	ÉC	↓ valproate	<p>Dans le cadre d'une étude où les patients ont reçu une dose unique d'acide valproïque (7 mg/kg) 36 heures après un traitement comportant cinq prises de rifampine administrées le soir (600 mg/jour), la clairance orale du valproate a augmenté de 40 %. L'emploi concomitant de rifampine et d'acide valproïque peut nécessiter un ajustement de la posologie de l'acide valproïque.</p>
Ritonavir	É	↓ valproate	<p>Une réduction de l'effet thérapeutique du valproate a été observée chez un patient atteint de troubles bipolaires au</p>

Médicament concomitant	Réf	Effet	Commentaire clinique
			début du traitement anti-VIH par le lopinavir/ritonavir, la zidovudine et la lamivudine.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	É	↑ valproate	Certaines données suggèrent que les ISRS inhibent le métabolisme de l'acide valproïque, ce qui donne lieu à des concentrations anormalement élevées de valproate.
Tolbutamide	T	↑ tolbutamide	D'après les résultats d'expériences <i>in vitro</i> , la fraction libre de tolbutamide est passée de 20 à 50 % lorsque ce médicament a été ajouté aux échantillons de plasma provenant de patients traités par l'acide valproïque. On ignore la portée clinique de ce déplacement.
Topiramate	ÉC	Effet inconnu	<p><u>Hyperammoniémie</u></p> <p>L'emploi concomitant d'acide valproïque et de topiramate a été associé à de l'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système endocrinien/métabolisme, Anomalies du cycle de l'urée, Hyperammoniémie et Hyperammoniémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate.</u></p> <p><u>Hypothermie</u></p> <p>L'emploi concomitant de topiramate et d'acide valproïque a également été associé à de l'hypothermie chez des patients qui toléraient bien l'un ou l'autre médicament pris seul. Il convient de mesurer le taux d'ammoniaque dans le sang des patients chez qui apparaît une hypothermie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système endocrinien/métabolisme, Hypothermie.</u></p>
Warfarine	T	Effet inconnu	<p>Dans le cadre d'une étude <i>in vitro</i>, le valproate a fait augmenter la fraction libre de la warfarine d'un taux pouvant atteindre 32,6 %. On ignore la signification clinique de ce phénomène; cependant, il faut surveiller les épreuves de la coagulation lorsque l'on instaure un traitement par l'acide valproïque chez les patients recevant des anticoagulants.</p> <p>Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'acide valproïque en même temps que des médicaments qui modifient la coagulation (voir EFFETS SECONDAIRES).</p>
Zidovudine	ÉC	↑ zidovudine	Chez six patients infectés par le VIH, la clairance de la zidovudine (100 mg toutes les huit heures) a chuté de 38 % suivant l'administration de valproate (250 ou 500 mg

Médicament concomitant	Réf	Effet	Commentaire clinique
			toutes les huit heures); la demi-vie de la zidovudine est demeurée inchangée.
Légende: É= étude de cas; EC= étude clinique; T= théorique			

Interactions médicament-aliment

Le fait de prendre Mylan-Valproic en même temps que des aliments ne devrait pas causer de problème clinique dans le traitement de patients épileptiques.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre le médicament et les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

L'acide valproïque étant éliminé partiellement dans l'urine sous forme de métabolite cétonique, son administration peut fausser le dosage des cétones urinaires.

On a signalé que l'administration de l'acide valproïque pouvait modifier le résultat des analyses de la fonction thyroïdienne, mais on ne connaît pas l'importance clinique de ce phénomène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes, Anomalies de la glande thyroïde**).

Effets du médicament sur le mode de vie

Pour de plus amples détails, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Conduite automobile et occupations dangereuses**.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les patients qui suivent un traitement antiépileptique d'association doivent faire l'objet d'une étroite surveillance dès lors qu'un nouvel agent est ajouté au traitement, qu'un agent est retiré du traitement ou que la dose d'un agent est modifiée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Étant donné que la dose de Mylan-Valproic est augmentée graduellement, les concentrations sanguines de phénobarbital et (ou) de phénytoïne peuvent fluctuer (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Le traitement par des médicaments antiépileptiques ne doit pas être interrompu brusquement chez les patients qui suivent ce traitement en prévention de convulsions majeures à cause de la forte probabilité de précipitation de l'état de mal épileptique accompagné d'hypoxie et du danger mortel que pose cette démarche.

Tout changement dans la posologie ou la méthode d'administration, ainsi que l'ajout ou l'abandon d'un ou de plusieurs médicaments concomitants, doit habituellement s'accompagner d'une étroite surveillance de l'état clinique du patient et des concentrations plasmatiques de valproate.

Si la modification du traitement comprend l'ajout de médicaments connus pour stimuler l'activité enzymatique microsomale hépatique (inducteurs enzymatiques, comme la carbamazépine) ou d'autres médicaments qui interagissent avec le valproate (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**), il est conseillé de surveiller les concentrations sériques de valproate.

Posologie chez la personne âgée

Puisque la clairance du valproate libre est moindre et la propension à la somnolence plus grande chez la personne âgée, la dose initiale doit être revue à la baisse. La dose doit être augmentée plus lentement et la prise de liquide et d'aliment, la déshydratation, la somnolence, les infections urinaires et les autres événements indésirables doivent faire l'objet d'une surveillance régulière. Il faut envisager de réduire la dose de Mylan-Valproic ou d'arrêter le traitement chez les personnes dont la prise de liquide et d'aliment diminue et chez ceux qui présentent une somnolence excessive. La dose thérapeutique finale doit être fonction de la réponse clinique. Voir [**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées (≥65 ans)**].

Événements indésirables liés à la dose

La fréquence des événements indésirables (surtout l'élévation du taux d'enzymes hépatiques et la thrombocytopénie) pourrait être liée à la dose. Le risque de thrombocytopénie semble nettement plus élevé lorsque la concentration totale de valproate atteint ≥ 110 mcg/mL (femmes) ou ≥ 135 mcg/mL (hommes) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie**, **Réaction indésirables liées à la dose : thrombocytopénie**). Par conséquent, le bienfait thérapeutique susceptible d'être associé aux doses plus fortes doit l'emporter sur le risque de voir la fréquence des effets indésirables augmenter.

Dose recommandée et ajustement posologique

Mylan-Valproic (acide valproïque) se prend par la bouche. La dose initiale recommandée est de 15 mg/kg/jour et doit être augmentée de 5 à 10 mg/kg/jour par semaine, jusqu'à ce que les convulsions soient maîtrisées ou que les effets secondaires excluent toute nouvelle augmentation.

La dose maximale recommandée est de 60 mg/kg/jour. Lorsque la dose quotidienne totale dépasse les 250 mg, elle doit être fractionnée (voir le **tableau 2**).

Tableau 2					
Doses initiales en fonction du poids (sur la base d'une dose de 15 mg/kg/jour)					
Poids		Dose quotidienne totale Dose (mg)	Nombre de capsules de 250 mg		
kg	lb		Dose 1	Dose 2	Dose 3
10 – 24,9	22 – 54,9	250	0	0	1
25 – 39,9	55 – 87,9	500	1	0	1
40 – 59,9	88 – 131,9	750	1	1	1
60 – 74,9	132 – 164,9	1 000	1	1	2
75 – 89,9	165 – 197,9	1 250	2	1	2

Concentrations sanguines thérapeutiques

Aucune corrélation convaincante n'a été établie entre la dose quotidienne, la concentration sérique totale de valproate et l'effet thérapeutique. Toutefois, la concentration sérique thérapeutique du valproate se situe, pour la plupart des épileptiques, entre 50 et 100 mcg/mL (350 et 700 micromoles/L). Certains patients obtiendront une maîtrise de leur maladie à des concentrations sériques plus faibles ou plus élevées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Passage de l'acide valproïque au divalproex sodique

Les comprimés entérosolubles de divalproex sodique se dissocient en ions de valproate dans le tractus gastro-intestinal. L'absorption des comprimés de divalproex sodique est fiable et uniforme. Elle survient néanmoins une heure plus tard que celle de l'acide valproïque en raison de l'enrobage entérosoluble.

La biodisponibilité des deux types de comprimés de divalproex sodique (divalproex sodique et divalproex sodique à libération prolongée) est équivalente à celle des capsules d'acide valproïque.

Chez les patients ayant déjà reçu de l'acide valproïque, le traitement par le divalproex sodique doit être entrepris selon le même schéma posologique quotidien. Une fois que l'état du patient s'est stabilisé, un schéma posologique quotidien de deux ou trois doses peut être instauré chez certains patients. Toute modification du schéma posologique du valproate ou des médicaments concomitants doit s'accompagner d'une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de valproate et des autres médicaments et de l'état clinique du patient.

Omission de dose

Le patient ne doit pas cesser brusquement de prendre son médicament en raison du risque d'aggravation des convulsions.

Si le patient oublie de prendre une dose, il ne doit pas essayer de se rattraper en doublant la dose suivante. Il doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle et tâcher de ne pas oublier de prendre d'autres doses.

Administration

Mylan-Valproic peut se prendre avec ou sans nourriture.

Les patients dont le tractus gastro-intestinal est irrité auraient peut-être intérêt à prendre le médicament avec de la nourriture ou de commencer par prendre une dose plus faible et de l'augmenter graduellement. Il faut avaler les capsules entières et ne pas les croquer pour éviter une irritation locale de la bouche et de la gorge. L'administration concomitante de Mylan-Valproic oral et de nourriture ne devrait occasionner aucun problème clinique chez les patients atteints d'épilepsie.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Le surdosage d'acide valproïque peut entraîner une somnolence, une hypotonie musculaire, une hyporéflexie, un myosis, une insuffisance respiratoire, une hypotension, une acidose métabolique, un blocage cardiaque, un coma profond et un collapsus cardiovasculaire (état de choc). Des cas d'hypertension intracrânienne associée à un œdème cérébral ont été signalés. Bien qu'on ait signalé des cas de décès, certains patients se sont rétablis après l'atteinte de concentration de valproate atteignant 2 120 mcg/mL.

En cas de surdosage, la teneur en sodium des préparations de valproate peut entraîner une hypernatrémie.

Dans un des cas de surdosage signalés, un patient est tombé dans un coma profond après avoir ingéré 36 g d'acide valproïque en association avec du phénobarbital et de la phénytoïne. L'électroencéphalogramme a enregistré un ralentissement diffus compatible avec l'état de conscience. Le patient s'est rétabli normalement.

En cas de surdosage, la fraction du médicament qui n'est pas liée aux protéines est importante. L'hémodialyse ou l'hémodialyse couplée à l'hémo-perfusion permet d'éliminer une grande partie du médicament. Le bienfait du lavage gastrique ou du vomissement est fonction du temps écoulé depuis l'ingestion. Étant donné que l'absorption de l'acide valproïque est très rapide, l'intérêt du lavage gastrique peut être limité. Il convient de prendre les mesures de soutien habituelles, en prêtant une attention particulière à la prévention de l'hypovolémie et au maintien d'une production urinaire adéquate.

Il a été montré que la naloxone inversait les effets dépressifs qu'exerce le surdosage d'acide valproïque sur le SNC. Puisqu'en théorie, la naloxone peut également inverser les effets antiépileptiques de l'acide valproïque, il faut l'utiliser avec prudence.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Groupe pharmacothérapeutique : antiépileptique et stabilisateur de l'humeur; code ATC: N03AG01.

Mode d'action

L'acide valproïque possède des propriétés anticonvulsives. Bien que son mécanisme d'action n'ait pas encore été établi, il a été suggéré que son activité était liée à l'augmentation du taux d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans le cerveau. L'effet sur la membrane neuronale est inconnu.

Pharmacodynamie

Aucune corrélation convaincante n'a été établie entre la dose quotidienne, la concentration sérique totale de valproate et l'effet thérapeutique. Dans le traitement de l'épilepsie, la plage des concentrations plasmatiques thérapeutiques serait de 50 à 100 mcg/mL (de 350 à 700 micromoles/L) du valproate total. Chez certains patients, la maladie est maîtrisée à des concentrations sériques inférieures ou supérieures à cette plage (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pharmacocinétique

Absorption

L'acide valproïque est rapidement absorbé après administration orale. La concentration sérique maximale est atteinte entre une et quatre heures après la prise par voie orale d'une seule dose. L'absorption est légèrement différée lorsque le médicament est pris avec les repas, mais ce retard n'affecte pas l'absorption totale.

Distribution

L'acide valproïque est rapidement distribué aux différents tissus de l'organisme. Le médicament a une forte affinité de liaison (90 %) pour les protéines plasmatiques humaines. L'augmentation de la dose peut se traduire par une réduction de la liaison aux protéines et par une fluctuation de la clairance et de l'élimination de l'acide valproïque.

Liaison aux protéines

La liaison du valproate aux protéines plasmatiques est fonction de la concentration. La fraction libre augmente d'environ 10 % à 40 mcg/mL à de 18,5 % à 130 mcg/mL. La liaison du valproate aux protéines est moindre chez la personne âgée, chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique, chez les insuffisants rénaux, chez les patients présentant une hyperlipidémie et en présence d'autres médicaments (p. ex., l'acide acétylsalicylique). En revanche, le valproate éloigne certains médicaments de leur site de liaison aux protéines (p. ex, la phénytoïne, la carbamazépine, la warfarine et le tolbutamide) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** pour obtenir de plus amples renseignements sur les interactions pharmacocinétiques du valproate avec d'autres médicaments).

Distribution dans le SNC

Les concentrations de valproate dans le liquide céphalorachidien (LCR) se rapprochent des concentrations libres dans le plasma, soit de 7 à 25 % de la concentration totale.

Métabolisme

Le valproate est métabolisé presque entièrement par le foie. Chez les patients adultes suivant une monothérapie, entre 30 et 50 % de la dose administrée se retrouve dans les urines sous la forme de glucuroconjugué. La bêta-oxydation mitochondriale est l'autre voie métabolique majeure et concerne habituellement plus de 40 % de la dose. En règle générale, moins de 15 à 20 % de la dose sont éliminés par d'autres mécanismes oxydatifs. Moins de 3 % de la dose administrée sont excrétés sous une forme intacte dans les urines.

En raison de la liaison saturable aux protéines plasmatiques, le rapport entre la dose et la concentration totale de valproate n'est pas linéaire : l'augmentation de la concentration n'est pas proportionnelle à celle de la dose; elle est moindre. La cinétique de la fraction libre du médicament est linéaire.

Excrétion

La clairance plasmatique et le volume de distribution moyens du valproate total sont de 0,56 L/h/1,73 m² et de 11 L/1,73 m², respectivement. La clairance plasmatique et le volume de distribution moyens de la fraction libre du valproate sont de 4,6 L/h/1,73 m² et de 92 L/1,73 m²,

respectivement. Ces estimations s'appliquent surtout aux patients qui prennent des médicaments agissant sur les systèmes enzymatiques du métabolisme hépatique. À titre d'exemple, les patients qui prennent des agents antiépileptiques exerçant un effet inducteur sur les enzymes (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital) élimineront le valproate plus rapidement. Ces changements dans la clairance de l'acide valproïque justifient l'intensification de la surveillance des concentrations de valproate et des médicaments pris en concomitance lorsque des inducteurs enzymatiques sont ajoutés au traitement ou en sont retirés.

L'élimination de l'acide valproïque et de ses métabolites se fait principalement par voie urinaire. D'infimes quantités se retrouvent dans les fèces et dans l'air expiré. La quantité de médicament parent ayant échappé au métabolisme excrétée dans les urines est insignifiante.

La demi-vie sérique ($t_{1/2}$) de l'acide valproïque se situe généralement entre 6 et 16 heures. Les demi-vies situées dans la partie inférieure de la plage sont habituellement observées chez les patients qui prennent d'autres antiépileptiques capables d'exercer un effet inducteur sur les enzymes.

Populations et affections particulières

Nouveau-nés et nourrissons

Dans les deux premiers mois qui suivent la naissance, la capacité des nourrissons à éliminer le valproate est nettement réduite comparativement aux enfants et aux adultes. Cela est dû à la clairance réduite (peut-être imputable au retard dans le développement de la glucuronosyltransférase et d'autres systèmes enzymatiques intervenant dans l'élimination du valproate) et à une diminution du volume de distribution (due en partie à la faible liaison aux protéines plasmatiques). Ainsi, dans une étude, la demi-vie allait de 10 à 67 heures chez les nouveau-nés de moins de 10 jours alors qu'elle va de 7 à 13 heures chez les enfants âgés de plus de 2 mois.

Enfants

Chez les enfants âgés entre 3 mois et 10 ans, la clairance en fonction du poids (exprimée en L/min/kg) est 50 % supérieure à celle observée chez les adultes. Chez les enfants de plus de 10 ans, les paramètres pharmacocinétiques rejoignent ceux des adultes.

Personnes âgées

Il a été montré que la capacité des personnes âgées (plage d'âges de 68 à 89 ans) à éliminer le valproate était réduite comparativement à celle des adultes plus jeunes (plage d'âges de 22 à 26 ans). La clairance intrinsèque se trouve réduite de 39 % et la fraction libre, augmentée de 44 % (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sexe

Aucune différence n'a été mise en évidence au niveau de la clairance du valproate libre (ajustée en fonction de la surface corporelle) entre les hommes et les femmes ($4,8 \pm 0,17$ et $4,7 \pm 0,07$ L/h pour $1,73 \text{ m}^2$, respectivement).

Race

Les effets de la race sur la cinétique du valproate n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique

Voir (CONTRE-INDICATIONS) et (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Foie/Vésicule biliaire/Pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle**) pour prendre connaissance des énoncés se rapportant au dysfonctionnement hépatique et à la mortalité qui lui est associée.

Insuffisance rénale

Voir (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Reins, Insuffisance rénale**).

Polymorphisme génétique

Des données sur les polymorphismes génétiques ne sont pas disponibles.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Entreposer les capsules Mylan-Valproic à une température comprise entre 15°C et 30°C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Les capsules Mylan-Valproic (acide valproïque) contiennent 250 mg d'acide valproïque et les ingrédients non médicinaux suivants : huile de maïs, jaune de quinoléine, rouge allura, gélatine, glycérine, eau purifiée et dioxyde de titane.

Formes posologiques disponibles

Mylan-Valproic (acide valproïque) est disponible sous forme de capsule de gélatine molle oblongue de couleur orange, remplie d'un liquide transparent, dont un côté porte la mention « VA250 » imprimée à l'encre noire.

Les capsules sont disponibles en flacons de 100 ou de 500 unités.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

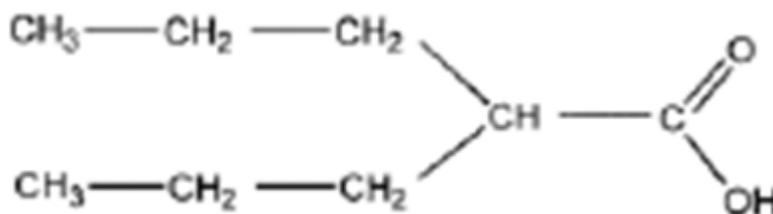
Substance médicamenteuse

Nom propre : Acide valproïque

Nom chimique : Acide 2-propylpentanoïque ou acide dipropylacétique

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_8H_{16}O_2$ 144,21 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acide valproïque est, chimiquement parlant, un acide carboxylique désigné en tant qu'acide 2-propylpentanoïque. Il se présente sous forme d'un liquide inodore, légèrement soluble dans l'eau et très soluble dans des solvants organiques.

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée et à dose unique a comparé la biodisponibilité de Mylan-Valproic (acide valproïque) en capsule dosée à 250 mg avec celle de Depakene® (acide valproïque) en capsule dosée à 250 mg (Abbott Canada) après l'administration d'une dose unique de 250 mg d'acide valproïque à 21 sujets non à jeun. Les résultats ont montré que Mylan-Valproic en capsule dosée à 250 mg était bioéquivalent à Depakene® en capsule dosée à 250 mg. Le résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant :

Acide valproïque (1 x 250 mg) D'après des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)
--

Paramètre	À l'étude [¥]	Référence ^{®†}	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T µg/ml•h	592,29 620 (30,5)	598,24 624 (30,2)	99	97 - 102
C _{max} µg/ml•h	26,0 26,3 (17,2)	26,2 26,5 (17,1)	99	95 - 103
T _{max} [§] (h)	4,48 (30,5)	4,64 (24,8)		
T _{1/2} [§] (h)	19,7 (32,2)	19,8 (29,4)		

[¥] Mylan-Valproic en capsules de 250 mg est fabriqué par Mylan Pharmaceuticals ULC

[†] Depakene® en capsules de 250 mg est fabriqué par Abbott Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée et à dose unique a comparé la biodisponibilité de Mylan-Valproic (acide valproïque) en capsule dosée à 250 mg avec celle de Depakene® (acide valproïque) en capsule dosée à 250 mg (Abbott Canada) après l'administration d'une dose unique de 250 mg d'acide valproïque à 20 sujets à jeun. Les résultats ont montré que Mylan-Valproic en capsule dosée à 250 mg était bioéquivalent à Depakene® en capsule dosée à 250 mg. Le résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant:

Acide valproïque (1 x 250 mg) D'après des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)

Paramètre	À l'étude [¥]	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T µg/ml•h	566,33 579,10 (22,1)	566,88 579,39 (21,5)	99,90	96 - 104
ASC _I µg/ml•h	605,70 620,73 (23,3)	605,23 620,08 (22,9)	100,08	-
C _{max} µg/ml•h	31,72,0 32,28 (17,8)	31,73 32,26 (17,2)	99,96	95 - 105
T _{max} [§] (h)	1,40	1,63		
T _{1/2} [§] (h)	17,7	17,4		

[¥] Mylan-Valproic en capsules de 250 mg est fabriqué par Mylan Pharmaceuticals ULC

[†] Depakene® en capsules de 250 mg est fabriqué par Abbott Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études menées chez l'animal

Il a été montré que l'acide valproïque était efficace contre plusieurs types de convulsions induites chimiquement et électriquement chez plusieurs espèces animales. Les convulsions ont été provoquées par électrochoc maximal, par électrochoc basse fréquence, par asphyxiation et par exposition au pentylènetétrazole, au cobalt, au bémégride, à la bicuculline et au l-glutamate. De nombreuses variétés de convulsions induites par stimulation photique ou auditive sont également efficacement inhibées par l'acide valproïque.

Dans les études menées chez l'animal, l'acide valproïque à des doses égales ou inférieures à 175 mg/kg n'a exercé aucun effet sur l'activité locomotrice ni sur les réponses conditionnées au renforcement positif.

Les doses supérieures à 175 mg/kg ont inhibé le comportement spontané et conditionné chez la souris et le rat, et gêné la coordination des pattes arrières chez le rat. La suppression des potentiels cérébraux spontanés et évoqués a également été observée aux doses plus fortes.

L'acide valproïque à une dose égale ou inférieure à 175 mg/kg exerce peu ou pas d'effet sur le système nerveux autonome, l'appareil cardiovasculaire, la respiration, la température corporelle, les réponses inflammatoires, la contraction des muscles lisses et l'activité rénale. Les doses de 22, 43 et 86 mg/kg administrées à des animaux par voie intraveineuse ont entraîné une baisse très passagère suivie d'une élévation compensatoire de la tension artérielle.

Le valproate de sodium pour injection a entraîné une baisse d'activité, une ataxie, une dyspnée, une prostration et la mort chez des rats et des souris exposés à des doses massives supérieures à 200 mg/kg.

TOXICOLOGIE

Les premières expériences réalisées chez l'animal l'ont été avec le valproate de sodium, alors que la plupart des travaux récents l'ont été avec l'acide valproïque. Le facteur de conversion est tel que 100 mg de sel sodique équivaut à 87 mg d'acide. Les références à la posologie sont en termes d'activité de l'acide valproïque.

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë a été évaluée chez plusieurs espèces animales par l'intermédiaire des voies d'administration orale, intraveineuse, intrapéritonéale et sous-cutanée. La dose létale médiane administrée par voie orale chez le rat et le chien adulte est d'environ 1 à 2 g/kg. La toxicité s'est révélée être similaire chez les représentants des deux sexes, mais elle tendait à être plus

importante chez les rats nouveau-nés, les rats âgés de 14 jours et les jeunes rats adultes. Les signes de toxicité étaient ceux de la dépression du système nerveux central. Les lésions organiques spécifiques se sont limitées à la présence de débris cellulaires dans le tissu réticulo-endothélial et à une légère dégénérescence graisseuse du foie.

Des doses massives (plus de 500 mg/kg) administrées par voie orale ont entraîné une irritation du tractus gastro-intestinal chez le rat.

Chez la souris mâle adulte, la dose létale médiane de divalproex sodique administrée par voie orale était de 1,66 g/kg (soit environ 1,54 g/kg d'acide valproïque).

Des comprimés entérosolubles de divalproex sodique réduits en poudre (soit 250 mg d'acide valproïque) mis en suspension dans une solution de méthylcellulose à 0,2 % ont été administrés par voie orale à des souris et à des rats des deux sexes (10/sexe/espèce/groupe) à des doses allant de 1,74 à 4,07 g/kg. La dose létale médiane (DL₅₀) administrée par voie orale allait de 2,06 à 2,71 g/kg. Aucune différence uniforme liée au sexe ou à l'espèce n'a été observée.

Des signes de dépression du système nerveux central, comme la baisse de l'activité, l'ataxie et le sommeil, ont été observés. L'autopsie a révélé la présence d'une altération de la couleur et (ou) d'un épaissement de la muqueuse glandulaire chez deux rates mortes subitement ayant reçu la dose de 2,71 g/kg.

Aucun effet toxicologique significatif n'a été observé chez les rats et les chiens matures auxquels on a administré des doses allant jusqu'à 240 mg/kg/jour et 120 mg/kg/jour, respectivement, pendant au moins quatre semaines consécutives. En revanche, une réduction significative du poids des testicules et du nombre total de globules blancs chez les rats ayant reçu la dose de 240 mg/kg/jour a été considérée comme un signe de toxicité légère imputable au valproate de sodium pour injection. Par conséquent, 90 mg/kg/jour chez le rat et 120 mg/kg/jour chez le chien ont été considérés comme les doses non toxiques les plus fortes.

La toxicité intraveineuse aiguë de la préparation de valproate de sodium pour injection contenant l'équivalent de 100 mg d'acide valproïque par millilitre a été évaluée chez des souris et des rats des deux sexes. Les groupes de souris et de rats (cinq/sexe/espèce/groupe) ont reçu des doses allant de 0,5 à 9,0 mL/kg (de 50 à 900 mg de valproate/kg). Aucun signe manifeste de toxicité n'a été observé chez les rats et les souris ayant reçu la dose de 0,5 mL/kg (50 mg de valproate/kg). Les valeurs DL₅₀ de la solution expérimentale chez la souris et le rat (données combinées pour les deux sexes) étaient de 7,3 et 7,0 mL/mg (730 et 700 mg de valproate/kg), respectivement.

Toxicité subaiguë et chronique

Les études menées sur la toxicité chronique et subaiguë comprennent des études d'une durée de 1, 3, 6 et 18 mois chez le rat et de 3, 6 et 12 mois chez le chien. Les changements pathologiques

observés sont la suppression du système hématopoïétique, la déplétion des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes et la perte de cellules épithéliales germinales dans les tubules séminifères. Une réduction de la spermatogenèse et une atrophie testiculaire ont été observées chez le chien à des doses supérieures à 90 mg/kg/jour et chez le rat à des doses supérieures à 350 mg/kg/jour. Chez le rat, les premiers signes de toxicité observés à la dose de 350 mg/kg/jour ont été la baisse de la prise d'aliment et le ralentissement de la croissance.

Mutagénicité et cancérogénicité

Mutagénicité

Le valproate ne s'est pas révélé être mutagène dans une épreuve bactériologique *in vitro* (test d'Ames), n'a pas produit d'effets létaux dominants chez la souris et n'a pas augmenté la fréquence des aberrations chromosomiques dans une étude cytogénétique *in vivo* chez le rat. Une fréquence accrue de l'échange de chromatides sœurs a été signalée dans une étude menée auprès d'enfants épileptiques traités par le valproate, mais ce lien n'a été observé dans aucune autre étude menée chez l'adulte. Des données attestent d'un lien entre la fréquence accrue de l'échange de chromatides sœurs et l'épilepsie. La signification biologique de la fréquence accrue de l'échange de chromatides sœurs n'est pas connue.

Carcinogénicité

Deux cents rats ont reçu de l'acide valproïque dans leur nourriture pendant 107 semaines. Les doses moyennes consommées pendant la période de traitement sont les suivantes : 81 mg/kg/jour (mâles) et 85 mg/kg/jour (femelles) dans le groupe ayant reçu la faible dose; 161 mg/kg/jour (mâles) et 172 mg/kg/jour (femelles) dans le groupe ayant reçu la forte dose (environ de 10 à 50 % de la dose maximale quotidienne chez l'être humain en mg/m²). Les animaux témoins ont reçu de l'huile de maïs dans leur nourriture. Le principal résultat de cette étude est une fréquence accrue des fibrosarcomes cutanés chez les mâles ayant reçu la forte dose. Deux néoplasmes de ce type ont été observés dans le groupe ayant reçu la faible dose, cinq dans le groupe ayant reçu la forte dose et aucun chez les mâles témoins. Les fibrosarcomes sont relativement rares chez le rat et surviennent habituellement chez moins de 3 % des animaux.

De l'acide valproïque a également été ajouté à la nourriture de souris femelles pendant près de 19 mois à raison de 81 et 163 mg/kg/jour et à la nourriture de souris mâles pendant près de 23 mois à raison de 80 et 159 mg/kg/jour. Une tendance significative liée à la dose a été observée chez les mâles au regard de l'incidence des adénomes bronchoalvéolaires et, lorsque les données ont été ajustées pour tenir compte du moment de la mort, l'incidence dans le groupe ayant reçu la forte dose s'est trouvée nettement accrue.

Selon la méthode de l'analyse statistique, l'incidence des carcinomes hépatocellulaires et (ou) des adénomes a également connu une hausse significative ou quasi-significative pour les observations correspondantes. Les résultats de ces deux études indiquent que l'acide valproïque

est un faible carcinogène ou promoteur du cancer chez le rat et la souris. La signification de ces résultats chez l'être humain n'est pas connue à l'heure actuelle.

Reproduction et tératologie

Les études chez le rat ont montré que le médicament franchissait la barrière placentaire. Les doses supérieures à 65 mg/kg/jour administrées à des rats, à des souris et à des lapins ont augmenté l'incidence des anomalies squelettiques intéressant les côtes, les vertèbres et le palais.

Les doses supérieures à 150 mg/kg/jour administrées à des lapines gravides ont entraîné des résorptions fœtales et (surtout) des anomalies des tissus mous chez la progéniture.

Un retard de la mise bas associé à la dose a été observé chez le rat. La croissance post-natale et la survie de la progéniture ont été compromises, surtout lorsque le médicament a été administré pendant toute la durée de la gestation et au début de l'allaitement. Une embryolétalité ou des anomalies majeures du développement ont été observées chez le rat et le lapin à des doses de 350 mg/kg/jour.

La survie des chiots nés de chiennes ayant reçu la dose la plus forte a été très faible. Elle s'est néanmoins améliorée dès lors que les chiots ont été confiés à des mères témoins peu après la naissance.

Fertilité

Les études sur la toxicité chronique menées chez des rats et des chiens juvéniles et adultes ont mis en évidence une réduction de la spermatogenèse et une atrophie testiculaire à des doses d'acide valproïque administrées par voie orale égales ou supérieures à 400 mg chez le rat (une dose plus ou moins égale ou supérieure à la dose maximale quotidienne chez l'être humain en mg/m²) et égales ou supérieures à 150 mg/kg/jour chez le chien (environ 1,4 fois la dose maximale quotidienne ou plus chez l'être humain en mg/m²). Les études sur la fertilité chez le rat (segment I) ont montré que l'administration par voie orale de doses allant jusqu'à 350 mg/kg/jour (une dose plus ou moins égale ou supérieure à la dose maximale quotidienne chez l'être humain en mg/m²) pendant 60 jours n'exerçait aucun effet sur la fertilité.

L'effet du valproate sur le développement testiculaire, la production de spermatozoïdes et la fertilité chez l'être humain n'est pas connu.

RÉFÉRENCES

1. Godin Y, Heiner L, Mark J, Mandel P. Effects of di-n-propyl-acetate, An Anticonvulsive Compound on GABA Metabolism. *J. Neurochem.* 1969;16:869.
2. Simler S, Ciesielski L, Maitre M. Effects of Sodium n-dipropyl-acetate on Audiogenic Seizures and Brain Aminobutyric Acid Level. *Biochem. Pharmacol.* 1973;22:1701.
3. Gugler R, Schell A, Froscher W, Schulz HU. Oral Disposition of Valproic Acid Following Single and Multiple Doses. *Arch. Pharmacol.* 1977;297(Suppl. 2):R62.
4. Eadie MJ. Plasma Level Monitoring of Anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet.* 1976;1:52.
5. Gram L, Wulff K, Kasmussen KE, Flachs H, Wuertz-Jorgensen A, Somerbeck KW, Lohren V. Valproate Sodium: A Controlled Clinical Trial Including Monitoring of Drug Levels. *Epilepsia.* 1977; 18:141.
6. Benoit JM, Besson JM, Bivot JB, Aleonard P. Effects of Na Dipropylacetate (DPA) on Dorsal Root Potentials Induced by Cortical Seizures. *J. Pharmacol.* 1971;2:23.
7. Frey HH, Loscher W. Di-n-propyl-acetic Acid. Profile of Anticonvulsant Activity in Mice. *Arzneim-Forsch.* 1976;26:299.
8. Kupferberg H, Lust WD, Penry JK. Anticonvulsant Activity of Dipropylacetic acid (DPA) in Relation to GABA and CGMP Brain Levels in Mice. *Fed. Proc.* 1975;34:283.
9. Misslin R, Ropartz PH, Mandel P. The Effects of n-dipropylacetate on the Acquisition of Conditioned Behaviour with Negative Reinforcement in Mice. *Psychopharmacologie.* 1975;44:263.
10. Pinder PM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Sodium Valproate: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Epilepsy. *Drugs.* 1977;13:81.
11. Shearer DE, Fleming DE, Bigler ED, Wilson CE. Suppression of Photically Evoked After-discharge Bursting Following Administration of Anticonvulsants in Waking Rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1974;2:839.
12. Shuto K, Nishigaki T. The Pharmacological Studies on Sodium Dipropylacetate Anticonvulsant Activities and General Pharmacological Actions. *Oyo Yakuri (Pharmacometrics).* 1970;4:937.

13. Simon D, Perry JK. Sodium di-n-propylacetate (DPA) in the Treatment of Epilepsy. A Review. *Epilepsia*. 1975;16:549.
14. Robert E, Guibaud P. Maternal Valproic Acid and Congenital Neural Tube Defects. *The Lancet* 2(8304):October 23, 1982;937.
15. Shakir RA. Comparison of Sodium Valproate and Phenytoin as Single Drug Treatment in Epilepsy. *Epilepsia*. 1981 ;22 :27-33.
16. Shakir RA. Comparative Trial of Falproate Sodium and Clonazepam in Chronic Epilepsy. *Arch Neurol*. 1979;36:301 –304.
17. Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman D, Chadwick DW. A Comparison of Phenytoin and Valproate in Previously Untreated Adult Epileptic Patients. *J. Neurol Neurosur. Psychiat*. 1982;45:55-59.
18. Gugler R, vonUnruh GE. Clinical Pharmacokinetics of Valproic Acid. *Clinical Pharmacokinetics*. 1980;5:67-83.
19. Cramer JA, Mattson RH. Valproic Acid: In Vitro Plasma Protein Binding and Interaction with Phenytoin. *Ther. Drug. Monit*. 1979;1(1):105-116.
20. Bowdle TA, Patel JH, Levy RH. Valproic Acid Dosage and Plasma Protein Binding and Clearance. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1980;28(4) :487-492.
21. Gram L, Flachs H. Sodium Valproate, Serum Level and Clinical Effect in Epilepsy: A Controlled Study. *Epilepsia*. 1979;20: 303-312.
22. Kapetamovic IM, Kupferberg HJ. Inhibition of Microsomal Phenobarbital Metabolism of Valproic Acid. *Biochem. Pharmacol*. 1981 ;30(1 1): 1361-1363.
23. Patel IH, Levy RH. Phenobarbital - Valproic Acid Interaction. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1979;27(4):515-521.
24. Bruni J, Wilder BJ. Valproic Acid and Plasma Levels of Phenobarbital. *Neurol*. 1980;30:94-97.
25. Pinder PM, Brogden RN. Sodium Valproate: A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Epilepsy. *Drugs*. 1977;B:81-123.
26. Millet Y, Sinty JM. Problems Created by Combining Phenobarbital and Sodium Dipropylacetate Therapeutically: Case Report. *Europ. Toxicol*. 1976;9(6)6: 381-383.

27. Rai PV. Acute Intoxication During a Combined Treatment of Sodium Valproate and Phenobarbitone. In: Meinardi H and Rowan AJ, editors. Advances in epileptology, Swets Zertlinger, Amsterdam, pp. 366-369, 1978.
28. Valproic acid (Systemic). USPDI 1990; 10th Ed(1 B): 2720-25. Data on file at Mylan Pharmaceuticals.
29. Monographie de produit DEPAKENE[®] (capsules d'acide valproïque USP), BGP Pharma ULC. 8401 route Transcanadienne, Saint-Laurent (QC) Canada, le 13 janvier 2015, Numéro de contrôle: 178659

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-VALPROIC
(Capsules d'acide valproïque, USP)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Mylan-Valproic et s'adresse particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Mylan-Valproic. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

- Mylan-Valproic vous a été prescrit pour maîtriser votre épilepsie. Veuillez suivre scrupuleusement les recommandations de votre médecin.

Effets de ce médicament :

Mylan-Valproic possède des propriétés anticonvulsives. Son mécanisme d'action n'a pas encore été établi. On pense que son activité dans le traitement de l'épilepsie est liée à l'augmentation de la concentration d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans le cerveau.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Mylan-Valproic ne doit pas être pris par :

- les patients qui ont une maladie du foie ou un dysfonctionnement hépatique important;
- les patients atteints d'une maladie mitochondriale (p. ex., la maladie d'Alpers ou d'Alpers-Huttenlocher);
- les patients qui sont allergiques au médicament;
- les patients qui ont une anomalie connue du cycle de l'urée (anomalie génétique);
- les patients atteints de porphyrie (anomalie génétique).

L'ingrédient médicamenteux est :

Acide valproïque

Ingrédients non médicamenteux importants :

Les capsules de Mylan-Valproic dosées à 250 mg contiennent les ingrédients non médicamenteux suivants : huile de maïs, jaune de quinoléine, rouge allura, gélatine, glycérine, eau purifiée et dioxyde de titane.

Forme posologique :

Mylan-Valproic est présenté sous forme de capsules renfermant 250 mg d'acide valproïque.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Hépatotoxicité** : Des cas d'insuffisance hépatique (du foie) ayant entraîné la mort sont survenus parmi les patients traités par l'acide valproïque. La plupart de ces cas sont survenus dans les six mois suivant l'instauration du traitement par l'acide valproïque. Les patients qui prennent plusieurs anticonvulsifs, les enfants, les personnes ayant des antécédents de maladie du foie, les personnes atteintes de troubles du métabolisme, les personnes atteintes de troubles convulsifs graves accompagnés d'un retard mental et celles atteintes d'une maladie cérébrale pourraient être exposées à un risque plus élevé. L'expérience indique que les enfants de moins de deux ans sont exposés à un risque nettement plus élevé d'hépatotoxicité mortelle, surtout s'ils reçoivent plusieurs anticonvulsifs.
- **Tératogénicité** : L'acide valproïque peut occasionner des anomalies congénitales chez un enfant à naître, si bien que l'utilisation de Mylan-Valproic chez la femme apte à procréer exige que les bienfaits l'emportent sur le risque de lésions fœtales.
- **Pancréatite** : Des cas de trouble du pancréas mettant la vie en danger ont été signalés chez des enfants et des adultes traités par l'acide valproïque. Certains cas se sont déclarés peu après le début du traitement et d'autres, après plusieurs années d'utilisation. Les maux de ventre, les nausées, les vomissements et (ou) l'anorexie peuvent être les symptômes d'une pancréatite et justifient une consultation médicale d'urgence.

AVANT de prendre Mylan-Valproic, consultez votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous avez des antécédents ou êtes atteint d'une maladie du foie, comme la jaunisse (coloration jaunâtre de la peau et des yeux);
- si vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique à l'acide valproïque (notamment la fièvre ou une éruption cutanée);
- si vous êtes allergique à l'un des ingrédients de la capsule Mylan-Valproic;
- si vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir;
- si vous allaitez; l'acide valproïque passe dans le lait maternel;
- si vous prenez un ou plusieurs autres médicaments d'ordonnance ou en vente libre;
- si vous êtes atteint d'une maladie rénale;
- si vous êtes atteint d'autres maladies; vous avez notamment des antécédents de coma inexpliqué, de

déficience intellectuelle ou de tout autre type de dysfonctionnement cérébral;

- si vous êtes atteint d'un trouble psychiatrique ou vous avez des pensées suicidaires;
- si vous consommez régulièrement de l'alcool.

Précautions à prendre pendant le traitement par Mylan-Valproic :

- Votre médecin surveillera régulièrement votre réponse à Mylan-Valproic. Toutefois, si vos convulsions s'aggravent, vous devez le lui signaler sans tarder.
- Étant donné que Mylan-Valproic peut compromettre la coordination des mouvements et (ou) occasionner de la somnolence, vous ne devez pas entreprendre d'activités dangereuses, comme conduire ou faire fonctionner de l'équipement lourd tant que vous ne savez pas si le médicament ne vous fait pas somnoler.
- Vous ne devez pas arrêter de prendre votre médicament à moins que votre médecin vous le demande. Vous devez toujours vous assurer d'avoir un approvisionnement suffisant de Mylan-Valproic. Vous devez vous rappeler que ce médicament vous a été prescrit personnellement et vous ne devez jamais le partager avec une autre personne.

Femmes pouvant avoir des enfants

- Toutes les femmes pouvant avoir des enfants qui reçoivent un traitement par Mylan-Valproic doivent discuter avec leur professionnel de la santé de la possibilité de prendre un autre antiépileptique que Mylan-Valproic. Si vous décidez de prendre Mylan-Valproic, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. Vous devriez parler à votre médecin au sujet de la meilleure méthode de contraception à utiliser pendant que vous prenez Mylan-Valproic.

Femmes enceintes

- Si vous prenez Mylan-Valproic durant la grossesse, votre bébé présente un risque accru de présenter des malformations congénitales et des effets secondaires touchant le développement du QI et du cerveau. Ces effets peuvent commencer tôt durant la grossesse, soit avant même que vous ne sachiez que vous êtes enceinte.
- Il se peut que d'autres médicaments puissent traiter votre affection et posent un risque moins élevé de malformation congénitale.
- Si vous envisagez de devenir enceinte, ou si vous devenez enceinte pendant que vous prenez Mylan-Valproic, informez-en immédiatement votre médecin. N'arrêtez pas de prendre subitement votre médicament. Vous devez discuter avec votre médecin des choix de traitement appropriés qui s'offrent à vous, afin d'être

sûre que les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus.

- Registre des grossesses : Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par Mylan-Valproic, parlez à votre médecin de l'inscription au *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*. Vous pouvez vous inscrire à ce registre de grossesses en appelant au 1-888-233-2334. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements sur l'innocuité des médicaments antiépileptiques durant la grossesse. Pour en savoir davantage sur ce registre, vous pouvez consulter le site <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Interactions médicamenteuses graves

- De rares cas de coma ont été signalés chez des patients traités par l'acide valproïque seul ou en association avec le phénobarbital.
- Des réactions cutanées graves (comme les maladies appelées syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique) ont été signalées lorsque l'acide valproïque a été pris avec de la lamotrigine.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec Mylan-Valproic :

- Les anticonvulsivants comme la carbamazépine, la lamotrigine, la primidone, le topiramate, le felbamate, la phénytoïne, éthosuximide, phénobarbital
- des anticoagulants tels que l'acide acétylsalicylique, la warfarine, le dicoumarol
- les benzodiazépines comme le diazépam, le lorazépam, le clonazépam
- certains médicaments utilisés pour traiter des infections telles que la rifampicine;
- certains médicaments utilisés pour traiter le diabète comme le tolbutamide
- certains médicaments antiviraux contre le VIH tels que la zidovudine;
- tout le groupe antibiotique de la classe des carbapénems tels que doripénème, ertapénème, imipénème, méropénème;
- certains médicaments utilisés pour traiter les ulcères gastroduodénaux et les brûlures d'estomac tels que la cimétidine;
- Antidépresseurs : inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), et les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline, la nortriptyline

- Antipsychotiques

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Veillez consulter votre médecin avant de prendre d'autres médicaments, y compris les médicaments en vente libre. Certains médicaments peuvent occasionner divers effets secondaires lorsqu'ils sont utilisés en association avec Mylan-Valproïc.

Il est important de vous présenter à tous vos rendez-vous de suivi médical.

Il se peut que votre médecin doive vous faire une prise de sang pour mesurer la quantité de Mylan-Valproïc dans votre sang et ajuster la dose de votre médicament.

Dose habituelle :

Il est très important de prendre Mylan-Valproïc de la manière prescrite par votre médecin.

Votre médecin décidera quelle dose de Mylan-Valproïc il convient de vous administrer pour commencer en fonction de votre poids, de vos convulsions ou de vos épisodes maniaques et des autres médicaments que vous prenez. Assurez-vous de signaler à votre médecin tous les autres médicaments d'ordonnance et en vente libre que vous prenez actuellement. Votre médecin augmentera graduellement la dose jusqu'à ce que votre maladie soit bien maîtrisée sans que vous présentiez d'effets secondaires. Vous devez suivre scrupuleusement les consignes qui vous ont été données et ne pas modifier la dose sans demander préalablement l'avis de votre médecin.

Mylan-Valproïc peut se prendre avec ou sans nourriture.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

N'arrêtez pas brusquement de prendre votre médicament car vous risqueriez d'aggraver vos convulsions épileptiques.

Si vous oubliez de prendre une dose, vous ne devez pas essayer de compenser en doublant la dose suivante. Vous devez prendre la dose suivante à l'heure habituelle et tâcher de ne pas oublier de prendre d'autres doses.

Si vous notez des effets gênants ou inhabituels pendant que vous prenez Mylan-Valproïc, vous devez le signaler immédiatement à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés sont les suivants : nausées, vomissements, indigestion, somnolence, maux de tête, diarrhée, faiblesse, tremblements et étourdissements. On a également signalé des changements dans la pilosité, comme la perte des cheveux et des poils ou une augmentation de la pilosité sur le visage, la poitrine et le dos. Si l'un ou l'autre de ces effets vous semble particulièrement intense, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Hallucinations : voir ou entendre quelque chose qui n'existe pas	✓		
Peu fréquent	Dysfonctionnement cérébral en raison d'un taux élevé d'ammoniaque dans le sang (fatigue, vomissements, démarche anormale, d'irritabilité extrême [†] , comportement combatif/étrange ^{††} et refus de manger de la viande ou des aliments riches en protéines ^{††})		✓	
	Diminution du nombre de plaquettes dans le sang (pouvant facilement causer des ecchymoses et des saignements au niveau de la peau ou d'autres régions)		✓	
	Affection du foie (, douleurs abdominales, diarrhée, enflure du visage, perte d'appétit, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, nausées et vomissements)		✓	
	Affection du pancréas (douleurs abdominales, nausées, vomissements et (ou) perte d'appétit)		✓	

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

	Pensée suicidaires ou envie de se faire du mal , symptômes de dépression ou changement inhabituel de l'humeur ou du comportement		✓	
Rare	Troubles musculaires (douleur musculaire inexpliquée ou sensibilité, accompagnée de fièvre, d'une urine ayant la couleur du thé ou d'une diminution de la fréquence des émissions d'urine)		✓	
† chez les jeunes enfants †† chez les enfants plus vieux ou les adultes				

Les étiquettes préaffranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC.

Date de révision : Le 07 mai 2015

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par Mylan-Valproic.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les capsules Mylan-Valproic à une température comprise entre 15°C et 30°C.

Mylan-Valproic doit être gardé hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir.
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance

Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9



Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6