

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

<sup>Pr</sup>**DIVALPROEX – 125**  
<sup>Pr</sup>**DIVALPROEX – 250**  
<sup>Pr</sup>**DIVALPROEX – 500**

**Comprimés entérosolubles de divalproex de sodium**

**125 mg, 250 mg et 500 mg d'acide valproïque (sous forme de divalproex de sodium)  
Norme Pro Doc**

**Antiépileptique**

**PRO DOC LTÉE**  
2925 boul. Industriel  
Laval, Quebec  
H7L 3W9

**DATE DE RÉVISION :**  
23 août, 2016

**Numéro de contrôle: 197080**

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b> | <b>3</b>  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                            | 3         |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....                                      | 3         |
| CONTRE-INDICATIONS.....  | 5         |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....                                      | 5         |
| EFFETS INDÉSIRABLES .....  | 23        |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....                                       | 31        |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....  | 40        |
| SURDOSAGE.....   | 43        |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                            | 44        |
| STABILITÉ ET CONSERVATION.....   | 47        |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....                | 47        |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>                    | <b>49</b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....                                      | 49        |
| ÉTUDES CLINIQUES .....   | 50        |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....  | 51        |
| TOXICOLOGIE.....   | 51        |
| RÉFÉRENCES.....  | 55        |
| <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>             | <b>60</b> |

Pr **DIVALPROEX – 125**

Pr **DIVALPROEX – 250**

Pr **DIVALPROEX – 500**

Comprimés entérosolubles de divalproex de sodium

125 mg, 250 mg et 500 mg

Norme Pro Doc

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

| <b>Voie d'administration</b> | <b>Forme posologique et concentration</b> | <b>Ensemble des ingrédients non médicinaux</b>  |
|------------------------------|---|---|
| Orale                        | comprimés entérosolubles à 125 mg         | acide méthacrylique, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, D&C rouge n° 30, dioxyde de titane, FD&C jaune n° 6, gomme de guar, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, talc.              |
|                              | à 250 mg                                  | acide méthacrylique, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, dioxyde de titane, FD&C jaune n° 6, gomme de guar, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, talc.                               |
|                              | à 500 mg                                  | acide méthacrylique, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, D&C rouge n° 33, dioxyde de titane, Eudragit, gomme de guar, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, talc. |

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

DIVALPROEX (divalproex de sodium) en comprimés entérosolubles est indiqué dans les cas suivants :

#### **Épilepsie**

- 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 2 et 15 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.

### **Manie aiguë**

- traitement des épisodes de manie associés au trouble bipolaire (DSM-III-R).

L'efficacité et l'innocuité de divalproex de sodium à long terme dans le traitement de la manie, soit pendant plus de trois semaines, n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études cliniques comparatives.

DIVALPROEX n'est pas indiqué à titre de stabilisateur de l'humeur chez les patients de moins de 18 ans. Voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle** pour des renseignements concernant le dysfonctionnement hépatique grave ou mortel.

### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité du divalproex de sodium 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 du divalproex de sodium 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, Posologie chez les patients âgés** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**.

### **Enfants (< 18 ans) :**

Si l'on doit administrer du divalproex de sodium à des enfants de moins de 2 ans, il faut faire preuve d'une très grande prudence et utiliser le produit seul. L'expérience dans le traitement de l'épilepsie chez les enfants de plus de 2 ans 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)**. L'innocuité et l'efficacité du divalproex de sodium dans le traitement de la manie aiguë n'ont pas été étudiées chez des sujets de moins de 18 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de DIVALPROEX (divalproex de sodium) en comprimés entérosolubles 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 importantes, 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**.
- en présence d'anomalies connues du cycle de l'urée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Anomalies du cycle de l'urée**).
- dans les cas de porphyrie avérée.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- **Hépatotoxicité** : Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant du divalproex de sodium. La plupart du temps, ces cas se sont produits dans les six premiers mois du traitement par le divalproex de sodium. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre du divalproex de sodium 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 de présenter ce type d'effets indésirables. L'expérience a montré que les risques d'hépatotoxicité mortelle étaient considérablement plus grands chez les enfants de moins de 2 ans, surtout chez ceux qui recevaient plusieurs anticonvulsivants. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle**.)

- **Tératogénicité :** Le divalproex de sodium 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. Cette précaution est particulièrement importante si l'on envisage de prescrire DIVALPROEX pour traiter une maladie qui n'entraîne généralement pas une lésion permanente ou la mort. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par DIVALPROEX. DIVALPROEX ne doit être administré durant la grossesse que si les autres médicaments ne sont pas parvenus à maîtriser les symptômes ou s'ils sont absolument contre-indiqués pour toute autre raison (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes en âge de procréer et Femmes enceintes**).
- **Maladies mitochondriales :** Le risque d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et entraînant la mort est accru chez les patients présentant un syndrome neurométabolique héréditaire dû à une mutation du gène de la polymérase gamma (POLG) de l'ADN mitochondrial (p. ex., syndrome d'Alpers-Huttenlocher). DIVALPROEX 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, DIVALPROEX ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué. Pendant le traitement par DIVALPROEX, 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, tant chez des enfants que chez des adultes recevant DIVALPROEX. 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 requièrent une évaluation médicale immédiate. S'il y a diagnostic de pancréatite, il faut normalement cesser l'utilisation de DIVALPROEX. Il est recommandé d'entreprendre un autre traitement contre l'affection sous-jacente, compte tenu des données cliniques. Certains de ces cas ont été décrits comme des cas de pancréatite hémorragique dont l'évolution, des premiers symptômes à la mort, était rapide. 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 antibiotiques de la famille des carbapénems**

Les antibiotiques de la famille des carbapénems (ertapénem, imipénem, mérépénem, doripénem) peuvent réduire les concentrations sériques d'acide valproïque et les amener sous le seuil thérapeutique. Cela peut se traduire par la perte de la maîtrise des convulsions chez les patients épileptiques ou une perte d'efficacité chez les patients non épileptiques. Certains cas d'administration en concomitance à des patients épileptiques ont mené à des crises convulsives perthérapeutiques. L'augmentation de la dose d'acide valproïque peut ne pas suffire pour contrer cette interaction. Si l'administration en concomitance est essentielle, il faut exercer une surveillance quotidienne des concentrations sériques d'acide valproïque après le début du traitement par un carbapénem. Un traitement de rechange antibactérien ou anticonvulsivant doit être envisagé si les concentrations sériques d'acide valproïque chutent considérablement ou si la maîtrise des convulsions diminue (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2**).

### **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 virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et du cytomégalovirus (CMV) dans certaines conditions expérimentales. On ne connaît pas encore la portée de ces données sur le plan clinique. 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 lorsque l'on interprète les résultats des mesures régulières de la charge virale chez les patients infectés par le VIH qui reçoivent du valproate ou lorsque l'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 exerce un faible effet carcinogène ou « activateur » chez le rat et la souris. La signification de ces résultats chez l'humain demeure inconnue à l'heure actuelle (voir **TOXICOLOGIE, Mutagénicité et carcinogénicité**).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Anomalies du cycle de l'urée**

L'emploi de DIVALPROEX (divalproex de sodium) en comprimés entérosolubles est contre-indiqué en présence d'anomalies connues du cycle de l'urée. On a signalé des cas d'encéphalopathie hyperammonémique, parfois mortelle, après le début du traitement par le divalproex de sodium 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 le divalproex de sodium, il convient de s'assurer que les patients suivants ne présentent pas d'anomalies du cycle de l'urée :

- patients présentant des antécédents d'encéphalopathie ou de coma inexpliqués, d'encéphalopathie associée à la charge protéique ou d'encéphalopathie liée à la grossesse ou au post-partum, un retard mental inexpliqué ou des antécédents d'élévation des taux plasmatiques d'ammoniaque ou de glutamine;
- 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 sanguin et refus de manger des protéines;
- patients présentant des antécédents familiaux d'anomalies du cycle de l'urée ou de décès inexpliqué chez les nourrissons (surtout les garçons);
- patients qui présentent d'autres signes ou symptômes d'anomalies du cycle de l'urée. Les patients qui, au cours d'un traitement par DIVALPROEX, présentent des symptômes d'encéphalopathie hyperammonémique inexpliquée doivent être traités sans délai (ce qui comprend l'arrêt du traitement par DIVALPROEX) 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 et métabolisme, Hyperammonémie et Hyperammonémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate**).

## **Hyperammonémie**

On a signalé l'apparition d'une hyperammonémie en association avec le traitement par le divalproex de sodium; cette hyperammonémie peut être présente 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. L'hyperammonémie doit également être envisagée chez les patients qui présentent de l'hypothermie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypothermie**). Si l'ammoniaque plasmatique a augmenté, le traitement par DIVALPROEX 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 et 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 DIVALPROEX.

## **Hyperammoniémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate**

L'emploi concomitant de topiramate et de divalproex de sodium a été associé à de l'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie chez des patients qui toléraient bien l'un ou l'autre médicament en monothérapie. 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 aussi être une manifestation d'hyperammoniémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et 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 indésirable 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 le divalproex de sodium pourrait exacerber les anomalies existantes ou révéler des insuffisances chez les personnes ayant une prédisposition à cet égard (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Anomalies du cycle de l'urée et Hyperammoniémie).**

### **Hypothermie**

L'hypothermie, définie comme étant un abaissement non intentionnel de la température interne de l'organisme à < 35 °C (95 °F), a été signalée en association avec le traitement par le divalproex de sodium, aussi bien en présence qu'en absence d'hyperammoniémie. Cet effet indésirable peut aussi survenir chez les patients qui prennent du topiramate en concomitance avec le divalproex de sodium après le début du traitement par le topiramate ou l'augmentation de la dose quotidienne de ce dernier (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hyperammoniémie et Hyperammoniémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2**). L'hypothermie peut se manifester par une variété d'anomalies cliniques y compris léthargie, confusion, coma et modifications significatives d'autres systèmes vitaux comme les appareils cardiovasculaire et respiratoire. La prise en charge et l'évaluation cliniques doivent comprendre l'examen du taux d'ammoniaque dans le sang. Il faut envisager la possibilité de cesser l'administration du divalproex de sodium aux patients qui commencent à souffrir d'hypothermie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hyperammoniémie et Hyperammoniémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate**).

## **Système hématopoïétique**

### **Thrombocytopénie**

Comme des cas de thrombocytopénie, d'inhibition de la seconde phase de l'agrégation plaquettaire et d'anomalies des paramètres de la coagulation (p. ex., faible taux de fibrinogène) ont été signalés, on recommande de procéder à la numération plaquettaire et à la détermination des paramètres de la coagulation avant d'entreprendre le traitement, puis à intervalles réguliers. Avant une intervention chirurgicale planifiée, on recommande aussi de procéder à la numération plaquettaire et à la détermination des paramètres de la coagulation chez les patients qui reçoivent DIVALPROEX. 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 du médicament ou d'interrompre le traitement (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique, Effets indésirables liés à la dose : Thrombocytopénie**).

### **Effets indésirables liés à la dose : thrombocytopénie**

La fréquence des effets indésirables (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 de sodium 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  $\geq 110 \mu\text{g/ml}$  (femmes) ou  $\geq 135 \mu\text{g/ml}$  (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 indésirables.

De plus, les résultats d'un essai clinique croisé avec le mené chez 44 patients épileptiques auxquels on a administré du divalproex de sodium en comprimés à libération prolongée ont révélé que la fréquence de 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 de sodium en comprimés à libération prolongée qu'après une même période de traitement par le divalproex de sodium en comprimés entérosolubles (7 cas de numération plaquettaire faible p/r à 3 cas, respectivement).

## **Foie/voies biliaires/pancréas**

### **Hépatotoxicité grave ou mortelle**

Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant du divalproex de sodium et ses dérivés. La plupart du temps, ces cas se sont produits dans les six premiers mois du traitement par le divalproex de sodium. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'on administre DIVALPROEX 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 de présenter ce type d'effets indésirables.

L'expérience a montré que les risques d'hépatotoxicité mortelle étaient considérablement plus grands chez les enfants de moins de 2 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 le divalproex de sodium était le seul médicament administré. Chez les enfants de 3 à 10 ans, les risques étaient légèrement plus élevés s'ils recevaient aussi d'autres anticonvulsivants. L'expérience dans le traitement de l'épilepsie chez les enfants de plus de 2 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 10 ans ayant reçu du divalproex de sodium en monothérapie.

Si l'on doit administrer DIVALPROEX à des enfants de 2 ans ou moins en vue de traiter l'épilepsie, il faut faire preuve d'une très grande prudence et utiliser le produit en monothérapie. Il importe d'évaluer les bienfaits du traitement par rapport aux risques 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 non spécifiques tels que malaises, faiblesse, léthargie, œdème facial, anorexie et vomissements. Chez les patients épileptiques, il peut aussi y avoir perte de la maîtrise des crises. 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 se présentent. 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 DIVALPROEX, 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 obtenus et à l'examen physique réalisé dans l'intervalle.

Chez les patients présentant des risques élevés, il 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 DIVALPROEX. 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 hépatique important, qu'il soit manifeste ou soupçonné, il faut cesser immédiatement l'administration du médicament. Cette mesure ne suffit cependant pas toujours à interrompre l'évolution du dysfonctionnement hépatique. La fréquence des effets indésirables, particulièrement l'élévation du taux des enzymes hépatiques, peut augmenter 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 indésirables (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, le divalproex de sodium ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué. Pendant le traitement par DIVALPROEX, 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 DIVALPROEX 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, tant chez des enfants que chez des adultes recevant du divalproex de sodium. Certains de ces cas ont été décrits comme des cas de pancréatite hémorragique dont l'évolution, des premiers symptômes à la mort, était rapide. 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 la réintroduction du divalproex de sodium. Les études 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 le cas échéant, que les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et (ou) l'anorexie peuvent être des symptômes de pancréatite qui requièrent une évaluation médicale immédiate. S'il y a diagnostic de pancréatite, il faut normalement cesser l'utilisation de DIVALPROEX. 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 le divalproex de sodium, 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 le divalproex de sodium 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 DIVALPROEX 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 INDÉSIRABLES**). 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 signalé des cas d'atrophie cérébrale accompagnée de divers types de problèmes neurologiques, y compris un retard de développement, des troubles psychomoteurs et une baisse des scores de QI 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 activités dangereuses**

DIVALPROEX 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 d'éviter les activités 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**

#### **Idéation et comportement suicidaires**

Des cas d'idéation et de comportement suicidaires ont été observés chez des patients traités par des antiépileptiques dans différentes indications.

Il faut surveiller tous les patients traités par des antiépileptiques, quelle que soit l'indication, pour détecter tout signe d'idéation et de comportement suicidaires et envisager un traitement approprié. Il faut conseiller à ces patients (et à leurs soignants) de consulter un médecin en cas de survenue d'idées ou de comportement suicidaires.

Une méta-analyse réalisée par la FDA, portant sur des études comparatives avec placebo et randomisées, dans lesquelles des antiépileptiques étaient utilisés dans diverses indications, a montré une légère augmentation du risque d'idéation et de comportement suicidaires chez les patients qui prenaient ces médicaments. Le mécanisme de ce risque demeure inconnu.

Les études comparatives avec placebo comprises dans la méta-analyse comptaient 43 892 patients traités. Environ 75 % des patients de ces études cliniques étaient traités pour d'autres motifs que l'épilepsie et, chez la majorité des patients non épileptiques, le traitement (antiépileptique ou placebo) était administré en monothérapie. Les patients épileptiques représentaient approximativement 25 % du nombre total des patients traités dans le cadre des études comparatives avec placebo et, pour la majorité des patients épileptiques, le traitement (antiépileptique ou placebo) était administré en traitement d'appoint à d'autres antiépileptiques (c.-à-d. que les patients dans les deux groupes de l'étude prenaient au moins un antiépileptique). Par conséquent, la légère augmentation du risque d'idéation et de comportement suicidaires ressortant de la méta-analyse (0,43 % pour les patients sous antiépileptiques comparativement à 0,24 % pour les patients sous placebo) repose largement sur des patients qui ont reçu une monothérapie (antiépileptique ou placebo) pour une indication autre que l'épilepsie. La

méthodologie de l'étude ne permettait pas une estimation du risque d'idéation et de comportement suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des antiépileptiques, cette population étant la minorité dans l'étude et la comparaison entre le médicament et le placebo dans cette population étant obscurcie par 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 : agressivité, 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 le 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 de 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'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 le divalproex de sodium 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 tests 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 d'autres systèmes organiques peuvent se manifester. Si une telle réaction est soupçonnée, il faut arrêter le traitement par DIVALPROEX 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 du divalproex de sodium sur le développement testiculaire, la production de sperme et la fertilité chez l'humain (voir **TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie, Fertilité** pour les résultats des études chez les animaux).

### **Peau**

#### **Réactions cutanées graves**

Il faut réduire la dose de lamotrigine lorsqu'on l'administre en concomitance avec DIVALPROEX. 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 de divalproex de sodium (consulter la monographie de la lamotrigine pour les renseignements complets sur la posologie de la lamotrigine administrée en concomitance avec le divalproex de sodium).

### **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 DIVALPROEX 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**).

Cette précaution est particulièrement importante si l'on envisage de prescrire DIVALPROEX pour traiter une maladie qui n'entraîne généralement pas une lésion permanente ou la mort.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par DIVALPROEX.

#### **Femmes enceintes**

DIVALPROEX peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Comparativement à certains autres antiépileptiques, l'emploi du divalproex de sodium 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 DIVALPROEX durant la grossesse peut être dangereuse pour le fœtus. Les femmes à qui on a décidé de prescrire DIVALPROEX 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 DIVALPROEX et envisager chez elles des options thérapeutiques de rechange.

Les femmes enceintes ou celles qui prévoient le devenir ne doivent pas être traitées par DIVALPROEX, à moins que les autres médicaments n'aient pas réussi à maîtriser adéquatement les symptômes ou s'ils sont absolument contre-indiqués pour toute autre raison. Chez ces femmes, il faut soupeser soigneusement les bienfaits du traitement par DIVALPROEX aux risques 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 avantage 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 tératogénéicité associés à DIVALPROEX.

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 systématiques chez les femmes enceintes qui reçoivent DIVALPROEX.

### Registre des grossesses

Il faut encourager les patientes enceintes prenant DIVALPROEX à s'inscrire au *North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry*. Elles peuvent le faire en composant le numéro de téléphone sans frais 1-888-233-2334; l'inscription doit être faite 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 enfants nés de mères épileptiques traitées. Les malformations du cœur, du tube neural, du crâne et de la face ainsi que 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 du divalproex de sodium en monothérapie durant le premier trimestre de la grossesse. Selon les données du registre des grossesses et les 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 un 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 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 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 à divers degrés, y compris un retard de développement et des troubles psychomoteurs (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** 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 de pharmacovigilance, de cas de retard de développement, d'autisme et (ou) de troubles de nature autistique chez des enfants nés de femmes qui ont pris du divalproex de sodium pendant leur grossesse. Le valproate peut causer une baisse des scores de 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* au divalproex de sodium 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 menaçant le pronostic vital ou d'issue fatale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique, Thrombocytopénie**).

Les femmes enceintes qui prennent du divalproex de sodium 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 DIVALPROEX 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 de pharmacovigilance, des cas graves d'hypoglycémie chez les nouveau-nés dont les mères avaient reçu un traitement par le valproate durant la grossesse. Dans la plupart des cas, le divalproex de sodium 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, lorsque l'on décide de prescrire le valproate pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant un traitement avec ce médicament, il faut aviser cette dernière des dangers 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.

## Tératogénicité 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 animaux de laboratoire sont les malformations du squelette, mais on a aussi noté des anomalies de la fermeture du tube neural chez des souris exposées à des concentrations de valproate de plus de 230 µg/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 quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>) à des rates gravides au cours de l'organogenèse 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 µg/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 deux fois la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>) a provoqué des malformations du squelette et des viscères chez des lapereaux exposés durant l'organogenèse. 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/m<sup>2</sup>) durant l'organogenèse. Cette dose a donné des concentrations maximales de valproate d'environ 280 µg/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**

Le divalproex de sodium passe dans le lait maternel. On a noté que sa concentration dans le lait maternel pouvait atteindre de 1 à 10 % de la concentration plasmatique. En règle générale, la mère qui reçoit du divalproex de sodium ne doit pas allaiter son bébé. 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 2 ans, surtout chez ceux qui souffraient des affections énumérées précédemment (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle**). Si l'on doit administrer DIVALPROEX 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 (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'expérience dans le traitement de l'épilepsie chez les enfants de plus de 2 ans 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, DIVALPROEX 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 chez 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 du dosage des 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.

L'innocuité et l'efficacité du divalproex de sodium dans le traitement de la manie aiguë n'ont pas été étudiées chez les moins de 18 ans.

## **Personnes âgées ( $\geq 65$ 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées).

L'innocuité et l'efficacité du divalproex de sodium chez les patients âgés souffrant d'épilepsie et 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 du divalproex de sodium 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 le divalproex de sodium en raison de cet effet (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 divalproex de sodium de 125 mg/jour pour atteindre la dose cible de 20 mg/kg/jour. Comparativement aux patients du groupe témoin (placebo), un nombre significativement 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 de déshydratation, de somnolence, d'infections urinaires et d'autres effets indésirables. Il faut songer à réduire la dose, voire même à interrompre l'administration de DIVALPROEX 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 DIVALPROEX 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 (p. 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, Système endocrinien et métabolisme, Hyperammoniémie, Système hématopoïétique, Thrombocytopénie** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2**).

### **Résidus médicamenteux**

Dans de rares cas, on a noté la présence de résidus médicamenteux dans les fèces, notamment chez des patients qui souffraient de diarrhée passagère ou qui présentaient des troubles gastro-intestinaux fonctionnels ou anatomiques ou un temps de transit gastro-intestinal court (p. ex., iléostomie ou colostomie, etc.). Par conséquent, chez les patients dont le temps de transit est court, il est recommandé d'administrer le valproate uniquement sous forme de préparation à libération immédiate. Il importe de surveiller les concentrations plasmatiques de valproate chez tout patient qui présente des crises non maîtrisées ou inattendues. Compte tenu des données cliniques, on pourrait devoir interrompre graduellement le traitement par le valproate et envisager un autre traitement.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

#### **Épilepsie**

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés sont les nausées, les vomissements et l'indigestion. Comme les comprimés entérosolubles de divalproex de sodium sont habituellement administrés avec d'autres antiépileptiques, il est difficile, dans la plupart des cas, de déterminer si les effets mentionnés dans la présente section sont dus au divalproex de sodium seul ou à l'association médicamenteuse.

La liste qui suit fait état des effets indésirables (classés par système, appareil ou organe) du divalproex de sodium 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 <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique, Thrombocytopénie</b> ). On a observé également des cas de lymphocytose relative, de macrocytose, d'hypofibrinogénémié, de leucopénie, d'éosinophilie, d'anémie (y |
|--|--|

compris d'anémie macrocytaire avec ou sans carence en folates), d'anémie aplasique, de pancytopenie, 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 douleurs aux oreilles.

Troubles gastro-intestinaux : Les effets indésirables 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, des troubles gingivaux (principalement l'hyperplasie gingivale) et un œdème des parotides ont également été observés.

L'administration de divalproex de sodium à action retardée pourrait réduire l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux chez certains patients. Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de la présence de comprimés de divalproex de sodium à libération prolongée dans les fèces de certains patients, dont un grand nombre présentait des troubles gastro-intestinaux fonctionnels ou anatomiques (notamment iléostomie ou colostomie) caractérisés par un temps de transit gastro-intestinal court.

On a signalé des cas de pancréatite aiguë, notamment de rares cas de décès, associés au traitement par le divalproex de sodium (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Pancréatite**).

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) et alanine aminotransférase (ALT)] et de lactico-déshydrogénase (LDH) est observée fréquemment et semble dépendre de la dose administrée. Les épreuves de laboratoire révèlent parfois une élévation de la concentration sérique de bilirubine de même que d'autres anomalies de la fonction hépatique. Ces résultats peuvent traduire une hépatotoxicité potentiellement grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foies/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 et métabolisme, Hyperammoniémie**), d'hyponatrémie, de carence en biotine/biotinidase 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 (augmentation des concentrations plasmatiques de glycine) dont l'issue a été fatale chez un patient déjà atteint d'une hyperglycinémie sans cétose.

Une anorexie avec une certaine perte de poids et une augmentation de l'appétit avec un certain gain pondéral ont également été observées.

Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif

On a signalé de la faiblesse, une rhabdomyolyse et des douleurs osseuses (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles/rhabdomyolyse**).

Des cas de diminution de la masse osseuse, conduisant potentiellement à l'ostéoporose et à l'ostéopénie, ont été signalés pendant le traitement à long terme par certains anticonvulsivants, y compris le divalproex de sodium. D'après certaines études, des suppléments de calcium et de vitamine D peuvent être bénéfiques aux patients qui prennent du divalproex de sodium en traitement à long terme.

On a noté de rares cas d'un syndrome s'apparentant au lupus érythémateux.

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 le valproate en monothérapie). 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 le divalproex de sodium seul, mais elle est plus fréquente chez le patient qui prend du divalproex de sodium 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. Il est également fait mention de rares cas de coma chez les patients prenant du divalproex de sodium seul ou en association avec du phénobarbital.

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 leurs symptômes ont nettement diminué 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 exposées *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 dégradation 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 de l'appareil  
reproducteur et  
affections  
mammaires :

On a noté une irrégularité des menstruations, une aménorrhée secondaire, une augmentation du volume des seins et une galactorrhée chez des patientes recevant du divalproex de sodium. Hyperandrogénie (hirsutisme, virilisme, acné, alopecie masculine et [ou] augmentation de la production d'androgène).

De rares cas de maladie polykystique ovarienne ont été signalés de façon spontanée. Une relation de cause à effet n'a cependant pas été établie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Augmentation de la toux, épanchement pleural.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : 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 symptômes 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 prenait du divalproex de sodium 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 indésirables à la prise de médicaments.

On a fait état de réactions cutanées graves lors de l'administration concomitante de lamotrigine et de divalproex de sodium (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2**).

On a également signalé des cas de vasculite cutanée.

### **Le divalproex de sodium en comprimés à libération prolongée comparé au divalproex de sodium en comprimés entérosolubles**

On a comparé, au cours d'une étude croisée de 24 semaines, l'innocuité et l'efficacité du divalproex de sodium en comprimés à libération prolongée administré 1 f.p.j. à celles de doses égales divalproex de sodium en comprimés entérosolubles (administré 2 f.p.j. ou 3 f.p.j.) chez des patients épileptiques adolescents et adultes souffrant de crises généralisées (n = 44). On a remarqué deux effets indésirables chez un nombre significativement plus élevé de patients ayant pris le divalproex de sodium en comprimés à libération prolongée que chez ceux qui ont pris le divalproex de sodium en comprimés entérosolubles : l'asthénie (15,9 % p/r à 6,8 % respectivement) et la thrombocytopenie légère causée par le traitement (16,2 % p/r à 6,8 % respectivement).

### **Trouble bipolaire**

L'incidence des effets indésirables a été mesurée d'après les données tirées de deux études comparatives avec placebo de courte durée (21 jours) portant sur le divalproex de sodium dans le traitement de la manie aiguë, et de deux études ouvertes rétrospectives de longue durée (jusqu'à 3 ans).

### Effets le plus fréquemment observés

Au cours des études comparatives avec placebo de courte durée, les six effets le plus fréquemment observés chez les 89 patients qui ont reçu le divalproex de sodium étaient les suivants : nausées (22 %), céphalées (21 %), somnolence (19 %), douleur (15 %), vomissements (12 %) et étourdissements (12 %).

Dans le cadre des études rétrospectives de longue durée, les six effets le plus fréquemment observés chez les 634 patients qui ont reçu le divalproex de sodium étaient les suivants : somnolence (31 %), tremblements (29 %), céphalées (24 %), asthénie (23 %), diarrhée (22 %) et nausées (20 %).

### Effets associés à un arrêt du traitement

Au cours des études comparatives avec placebo, les effets indésirables qui ont entraîné l'arrêt du traitement par le divalproex de sodium chez au moins 1 % des patients étaient les suivants : nausées (4 %), douleurs abdominales (3 %), somnolence (2 %) et éruptions cutanées (2 %).

Dans le cadre des études rétrospectives de longue durée, les effets indésirables qui ont entraîné l'arrêt du traitement par le divalproex de sodium chez au moins 1 % des patients étaient les suivants : alopecie (2,4 %), somnolence (1,9 %), nausées (1,7 %) et tremblements (1,4 %). Ces effets apparaissaient habituellement au cours des deux premiers mois de traitement par le divalproex de sodium, à l'exception de l'alopecie qui est d'abord survenue après trois à six mois de traitement chez 8 patients sur 15 qui ont abandonné le traitement par le divalproex de sodium en raison de cet effet.

### Études comparatives

Le tableau 1 présente un résumé des effets indésirables qui sont apparus chez les patients en cours de traitement et qui ont été signalés au cours des études comparatives avec placebo lorsque l'incidence de la réaction était d'au moins 5 % dans le groupe recevant le divalproex de sodium. (La durée maximale du traitement était de 21 jours; la dose maximale chez 83 % des sujets se situait entre 1 000 et 2 500 mg par jour).

**Tableau 1 : Effets indésirables apparus pendant le traitement au cours des études comparatives avec placebo de courte durée dont l'incidence est  $\geq 5\%$  (administration orale)**

| Système organique/Effet   | divalproex de sodium<br>n = 89<br>(%) | placebo<br>n = 97<br>(%) |
|---|---------------------------------------|--------------------------|
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                                    |                                       |                          |
| Nausées   | 22,5                                  | 15,5                     |
| Vomissements  | 12,4*                                 | 3,1                      |
| Diarrhée  | 10,1                                  | 13,4                     |
| Douleurs abdominales  | 9                                     | 8,2                      |
| Dyspepsie   | 9                                     | 8,2                      |
| Constipation  | 7,9                                   | 8,2                      |
| <b>Troubles généraux et atteintes au point d'administration</b>       |                                       |                          |
| Douleur   | 14,6                                  | 15,5                     |
| Asthénie  | 10,1                                  | 7,2                      |
| <b>Lésion, empoisonnement et complications</b>                        |                                       |                          |
| Blessure accidentelle   | 11,2                                  | 5,2                      |
| <b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b> |                                       |                          |
| Douleurs dorsales   | 5,6                                   | 6,2                      |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                                    |                                       |                          |
| Céphalées   | 21,3                                  | 30,9                     |
| Somnolence  | 19,1                                  | 12,4                     |
| Étourdissements   | 12,4                                  | 4,1                      |
| Tremblements  | 5,6                                   | 6,2                      |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>            |                                       |                          |
| Pharyngite  | 6,7                                   | 9,3                      |
| <b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>                 |                                       |                          |
| Éruptions cutanées  | 5,6                                   | 3,1                      |

\* Signification statistique :  $p < 0,05$

Les effets indésirables suivants ont été notés par au moins 1 %, mais moins de 5 %, des 89 patients qui ont reçu des comprimés de divalproex de sodium au cours des deux études cliniques comparatives avec placebo.

|  |  |
|--|--|
| Troubles cardiaques :  | Palpitations, tachycardie.   |
| Troubles congénitaux, familiaux et génétiques :                  | Anomalie vasculaire.   |
| Troubles de l'oreille et du labyrinthe :                         | Surdité, troubles des oreilles, douleurs aux oreilles, bourdonnement d'oreilles, vertiges.   |
| Troubles oculaires :   | Vision anormale, amblyopie, conjonctivite, diplopie, sécheresse des yeux, douleurs aux yeux.   |
| Troubles gastro-intestinaux :                                    | Incontinence anale, flatulences, gastroentérite, glossite.   |
| Troubles généraux et atteintes au point d'administration :       | Démarche anormale, douleurs thoraciques, frissons, frissons et fièvre, kyste, œdème, fièvre, furonculose, abcès périodontique, œdème périphérique. |
| Infections et infestations :                                     | Infection, rhinite.  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition :                     | Anorexie.  |
| Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif : | Arthralgie, arthrose, crampes aux jambes, douleurs au cou, rigidité du cou, contractions musculaires.  |
| Troubles du système nerveux :                                    | Ataxie, dysarthrie, hypertonie, hypokinésie, paresthésie, augmentation des réflexes, dyskinésie tardive.   |
| Troubles psychiatriques :  | R ves inhabituels, agitation, réaction catatonique, confusion, dépression, hallucinations, insomnie, troubles de la pensée.                        |
| Troubles rénaux et urinaires :                                   | Dysurie, incontinence urinaire.  |
| Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :    | Dysménorrhée.  |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :            | Dyspnée.   |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :                 | Alopécie, lupus érythémateux discoïde, sécheresse de la peau, éruption maculopapuleuse, séborrhée.   |
| Troubles vasculaires :   | Ecchymoses, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, vasodilatation.  |

## Effets indésirables 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 le divalproex de sodium.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses graves

- De rares cas de coma ont été signalés chez des patients prenant du divalproex de sodium seul ou en association avec du phénobarbital (voir **Interactions médicament-médicament, Tableau 2**).
- 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 de divalproex de sodium (voir **Interactions médicament-médicament, Tableau 2**).

### Aperçu

Le divalproex de sodium 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 (tels que le ritonavir; voir le **tableau 2** 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 du divalproex de sodium en monothérapie, la demi-vie du médicament est généralement plus longue et les concentrations, plus élevées que chez les patients recevant plusieurs antiépileptiques.

En revanche, on s'attend à ce que les médicaments inhibiteurs des isoenzymes du cytochrome P450, notamment les antidépresseurs, influent peu sur la clairance du divalproex de sodium puisque l'oxydation microsomale du cytochrome P450 est une voie métabolique secondaire relativement mineure par comparaison à la glucuronidation et à la  $\beta$ -oxydation.

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

Étant donné que DIVALPROEX 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 2** fournit des renseignements sur l'effet possible de plusieurs médicaments d'usage courant sur le comportement pharmacocinétique du valproate, de même que sur l'effet possible du valproate sur le comportement pharmacocinétique et pharmacodynamique de plusieurs médicaments d'usage courant. La liste n'est pas exhaustive et ne pourrait pas d'ailleurs 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 2 : 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 administré en concomitance | Réf. | Effet                                | Commentaires cliniques   |
|---------------------------------------|------|--------------------------------------|--|
| Acétaminophène                        | ÉC   | ↔ acétaminophène                     | Le divalproex de sodium 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 de divalproex de sodium à 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 du divalproex de sodium seul. Le taux de métabolites excrétés par suite de la $\beta$ -oxydation (trans-2-en-VPA, 3-hydroxy-VPA et 3-céto-VPA) est passé de 25 %, lorsque le divalproex de sodium 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 le divalproex de sodium en même temps que des médicaments qui modifient la coagulation (p. ex., acide acétylsalicylique et warfarine) (voir <b>EFFETS INDÉSIRABLES</b> ). |
| Alcool                                | T    | Aucune interaction pharmacocinétique | Le divalproex de sodium peut potentialiser l'effet dépressur de l'alcool sur le SNC.   |

|   |    |   |  |
|---|----|---|--|
| Amitriptyline et nortriptyline  | ÉC | <p>En général :</p> <p>↓ amitriptyline<br/>↓ nortriptyline</p> <p>Rarement :</p> <p>↑ amitriptyline<br/>↑ nortriptyline</p> | <p>À la suite de l'administration d'une dose unique d'amitriptyline (50 mg) par voie orale à 15 volontaires sains (10 hommes et 5 femmes) recevant déjà le divalproex de sodium (500 mg 2 f.p.j.*), la clairance plasmatique de l'amitriptyline a baissé de 21 % et la clairance nette de la nortriptyline, de 34 %.</p> <p>Des rapports de pharmacovigilance portant sur l'utilisation concomitante de divalproex de sodium et d'amitriptyline ont fait état de rares cas d'augmentation des concentrations d'amitriptyline et de nortriptyline. On a rarement associé l'utilisation concomitante d'amitriptyline et de divalproex de sodium à une intoxication. Il faut songer à surveiller les concentrations d'amitriptyline chez les patients qui prennent ce médicament en même temps que le divalproex de sodium; il faut également songer à réduire la dose d'amitriptyline ou de nortriptyline dans ce cas.</p> |
| Antiacides  | ÉC | ↔ valproate   | <p>Une étude portant sur l'administration concomitante de divalproex de sodium (500 mg) et d'antiacides d'usage courant (Maalox<sup>MD</sup>, Trisogel et Titalac<sup>MC</sup> à des doses de 160 mEq) n'a fait état d'aucun effet sur le degré d'absorption du valproate.</p>   |
| Autres antipsychotiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et antidépresseurs tricycliques |    |   | <p>Lorsqu'ils sont administrés avec le divalproex de sodium, les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques et les IMAO favorisent la dépression du SNC et risquent d'abaisser le seuil épileptogène. Il peut être nécessaire de procéder à des ajustements posologiques afin de maîtriser l'épilepsie.</p>  |
| Benzodiazépines   |    |   | <p>Le divalproex de sodium peut diminuer le métabolisme d'oxydation par le foie de certaines benzodiazépines, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques (voir <b>Diazépam</b> et <b>Lorazépam au présent tableau 2</b>).</p>  |
| Carbamazépine / carbamazépine-10,11-époxyde   | ÉC | <p>↓ CBZ<br/>↑ CBZ-E</p> <p>↓ valproate</p>   | <p>L'administration concomitante de carbamazépine (CBZ) et de divalproex de sodium peut abaisser les concentrations sériques 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 sériques est recommandée lorsqu'on amorce ou interrompt l'administration de l'un ou de l'autre de ces deux médicaments. Les modifications de la concentration sérique du métabolite carbamazépine-10,11-époxyde (CBZ-E) ne peuvent cependant pas être décelées par le dosage sérique standard de la carbamazépine.</p> <p>Chez des patients épileptiques, l'administration concomitante de divalproex de sodium et de carbamazépine a fait diminuer de 17 % les concentrations sériques de la carbamazépine, tandis qu'elle a fait augmenter de 45 % celles du métabolite carbamazépine-10,11-époxyde.</p>          |

|   |    |                                      |   |
|---|----|--------------------------------------|---|
| Antibiotiques de la famille des carbapénems |    | ↓ valproate                          | Les antibiotiques de la famille des carbapénems (ertapénem, imipénem, mérépénem, doripénem) peuvent réduire les concentrations sériques d'acide valproïque et les amener sous le seuil thérapeutique. Cela peut se traduire par la perte de la maîtrise des convulsions chez les patients épileptiques ou une perte d'efficacité chez les patients non épileptiques. Certains cas d'administration en concomitance à des patients épileptiques ont conduit à des crises convulsives perthérapeutiques. L'augmentation de la dose d'acide valproïque peut ne pas suffire pour contrer cette interaction. Si l'administration en concomitance est essentielle, il faut exercer une surveillance quotidienne des concentrations sériques d'acide valproïque. Un traitement de rechange antibactérien ou anticonvulsivant doit être envisagé si les concentrations sériques d'acide valproïque chutent significativement ou si la maîtrise des convulsions diminue (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interaction avec les antibiotiques de la famille des carbapénems</b> ). |
| Chlorpromazine                              | ÉC | ↑ valproate                          | Dans le cadre d'une étude où des patients schizophrènes prenant déjà du divalproex de sodium (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 du divalproex de sodium et augmenter sa demi-vie en modifiant le métabolisme de ce dernier. Chez les patients qui reçoivent DIVALPROEX, on doit surveiller les concentrations sériques d'acide valproïque lorsqu'on entreprend ou interrompt le traitement par la cimétidine ou qu'on en augmente ou diminue la posologie. La dose de DIVALPROEX doit être ajustée en conséquence.   |
| Clonazépam                                  | T  | Aucune interaction pharmacocinétique | L'administration concomitante de DIVALPROEX et de clonazépam peut provoquer l'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 du divalproex de sodium et la clozapine.   |
| 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 de divalproex de sodium (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 de divalproex de sodium (800 à 1 600 mg/jour) à des volontaires sains (n = 6) a prolongé de 25 % la demi-vie d'élimination de l'éthosuximide et a diminué de 15 % sa clairance totale, par comparaison à l'emploi de l'éthosuximide seul. Chez les patients recevant DIVALPROEX et de l'éthosuximide, il faut vérifier la survenue de modifications dans les concentrations plasmatiques des 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 du divalproex de sodium, la concentration maximale moyenne du valproate a augmenté de 35 % (de 86 à 115 µg/ml) par comparaison au divalproex de sodium 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 µg/ml (augmentation supplémentaire de 16 %). L'instauration d'un traitement par le felbamate peut commander une diminution de la posologie de DIVALPROEX. L'emploi concomitant de felbamate et de divalproex de sodium peut nécessiter des doses plus faibles de ce dernier. |
| Halopéridol  | ÉC | ↔ valproate    | Dans le cadre d'une étude où des patients schizophrènes prenant déjà du divalproex de sodium (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 | <p>↑ lamotrigine<br/>↓ valproate</p> | <p>On a évalué l'effet du divalproex de sodium sur la lamotrigine chez 6 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 voie orale et 6 doses de 200 mg de divalproex de sodium (une dose toutes les 8 heures, la première dose de divalproex de sodium ayant été administrée une heure avant la dose de lamotrigine). L'administration de divalproex de sodium a réduit de 21 % la clairance totale de la lamotrigine et a fait passer la demi-vie d'élimination plasmatique de 37,4 à 48,3 heures (<math>p &lt; 0,005</math>). La clairance rénale de la lamotrigine est demeurée inchangée. Dans une étude de la lamotrigine à l'état d'équilibre chez 10 volontaires sains, la demi-vie d'élimination de la lamotrigine est passée de 26 à 70 heures (une augmentation de 165 %) lorsque le médicament était administré en concomitance avec le divalproex de sodium.</p> <p>Dans le cadre d'une étude menée chez 16 patients épileptiques, le divalproex de sodium a fait doubler la demi-vie d'élimination 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 (p. ex., carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital ou primidone), par comparaison à 30 heures chez ceux qui recevaient du divalproex de sodium 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 du divalproex de sodium chez un patient recevant de la lamotrigine en concomitance avec un antiépileptique inducteur d'enzymes, les concentrations sériques 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 cesse l'administration ou que 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 de divalproex de sodium.</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, les paramètres pharmacocinétiques du lithium n'ont pas été modifiés 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 <math>C_{max}</math> du valproate. Le <math>T_{max}</math>, pour sa part, était réduit. Bien que ces modifications soient statistiquement significatives, on ne croit pas qu'elles aient d'importance sur le plan clinique.</p> <p>L'administration concomitante de divalproex de sodium (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                          | <p>L'administration concomitante de divalproex de sodium (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.</p>   |
| Olanzapine                      | ÉC | ↓ olanzapine                         | <p>L'administration concomitante d'une seule dose de 5 mg d'olanzapine chez 10 volontaires sains non épileptiques recevant 1 000 mg de divalproex de sodium en comprimés à libération prolongée, une fois par jour, n'a pas modifié la <math>C_{max}</math> ni la demi-vie d'élimination de l'olanzapine.</p> <p>Cependant, l'ASC de l'olanzapine a été de 35 % inférieure en présence de divalproex de sodium en comprimés à libération. On ne connaît pas l'importance clinique de ce phénomène.</p>  |
| 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 inducteurs d'enzymes abaisseraient de façon significative les concentrations plasmatiques de ces préparations d'hormones stéroïdiennes, 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. Le divalproex de sodium n'entraînant pas de forte induction enzymatique, on ne s'attend pas à ce qu'il soit responsable d'une diminution des concentrations d'hormones stéroïdiennes. Néanmoins, les données cliniques portant sur l'interaction entre le divalproex de sodium et les contraceptifs oraux sont rares.</p> <p>L'administration d'une dose unique d'éthinylestradiol (50 µg)/lévonorgestrel (250 µg) à 6 femmes recevant du divalproex de sodium (200 mg 2 f.p.j.*) depuis deux mois n'a laissé entrevoir aucune interaction pharmacocinétique.</p> |

|  |    |                 |  |
|--|----|-----------------|--|
| Phénobarbital  | ÉC | ↑ phénobarbital | <p>On a montré que le valproate inhibe le métabolisme du phénobarbital. Chez des sujets sains (n = 6), l'administration concomitante de divalproex de sodium (250 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 sous forme inchangée a augmenté de 50 %.</p> <p>Ce phénomène peut provoquer une grave dépression du SNC, avec ou sans augmentation significative des concentrations sériques 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 sériques 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 de divalproex de sodium (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 de divalproex de sodium et de 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 (le phénobarbital). Ainsi, en présence de divalproex de sodium, 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>   |
| Rifampicine  | ÉC | ↓ valproate     | <p>Dans le cadre d'une étude où les patients ont reçu une dose unique de divalproex de sodium (7 mg/kg) 36 heures après un traitement comportant la prise de rifampicine durant 5 soirs (600 mg/jour), la clairance orale du valproate a augmenté de 40 %. L'emploi concomitant de rifampicine et de DIVALPROEX peut nécessiter un ajustement de la posologie de ce dernier.</p>   |
| Ritonavir  | É  | ↓ valproate     | <p>Une réduction de l'effet thérapeutique du valproate a été observée chez un patient atteint de troubles bipolaires au début du traitement anti-VIH par le lopinavir/ritonavir, la zidovudine et la lamivudine.</p>   |
| Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) | É  | ↑ valproate     | <p>Il semble que les ISRS inhibent le métabolisme du divalproex de sodium, ce qui donne lieu à des concentrations anormalement élevées de valproate.</p>   |

|             |    |               |   |
|-------------|----|---------------|---|
| 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 le divalproex de sodium. On ignore la portée clinique de ce déplacement.   |
| Topiramate  | ÉC | Effet inconnu | <u>Hyperammoniémie</u><br>L'emploi concomitant de divalproex de sodium et de topiramate a été associé à de l'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie (voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b> et <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système endocrinien et métabolisme</u>, Anomalies du cycle de l'urée, Hyperammoniémie et Hyperammoniémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate</b> ).<br><br><u>Hypothermie</u><br>L'emploi concomitant de divalproex de sodium et de topiramate a également été associé à de l'hypothermie chez des patients qui avaient bien toléré chaque médicament en monothérapie. Il faut mesurer le taux d'ammoniaque dans le sang des patients chez qui on a signalé la survenue d'hypothermie (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système endocrinien et métabolisme</u>, Hypothermie</b> ). |
| Warfarine   | T  | Effet inconnu | 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 DIVALPROEX chez les patients recevant des anticoagulants.<br><br>Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre DIVALPROEX en même temps que des médicaments qui modifient la coagulation (voir <b>EFFETS INDÉSIRABLES</b> ).  |
| Zidovudine  | ÉC | ↑ zidovudine  | Chez 6 patients infectés par le VIH, la clairance de la zidovudine (100 mg toutes les 8 heures) a chuté de 38 % suivant l'administration de divalproex de sodium (250 ou 500 mg toutes les 8 heures); la demi-vie de la zidovudine est demeurée inchangée.  |

Légende : É = étude de cas; ÉC = étude clinique; T = théorique

\* 2 f.p.j. = deux fois par jour; 3 f.p.j. = trois fois par jour

### **Interactions médicament-aliment**

Le fait de prendre DIVALPROEX 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 avec des produits à base de plantes médicinales n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

## **Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire**

Le divalproex de sodium est partiellement éliminé dans l'urine sous forme de métabolite cétonique, et par conséquent son administration peut fausser le dosage des cétones urinaires.

On a signalé que l'administration de divalproex de sodium pouvait modifier le résultat des épreuves 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**

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Conduite automobile et activités dangereuses** pour de plus amples détails.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

#### **Épilepsie**

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 cesse l'administration ou que l'on modifie la dose d'un médicament (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Plus la dose de DIVALPROEX (divalproex de sodium) augmente, plus les concentrations plasmatiques de phénobarbital, de carbamazépine et (ou) de phénytoïne donnés en association sont susceptibles de changer (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Il ne faut pas interrompre subitement le traitement des patients souffrant de crises graves, à cause du risque élevé de déclencher un état de mal épileptique compliqué d'hypoxie et de mettre en danger la vie du patient.

Tout changement de posologie ou tout ajout ou retrait de médicaments concomitants doit habituellement être accompagné d'une étroite surveillance de l'état clinique du patient et des concentrations plasmatiques de valproate.

Lorsqu'on modifie un traitement comportant des médicaments qui entraînent une induction des enzymes microsomaux du foie (p. ex., carbamazépine) ou d'autres médicaments qui interagissent avec le valproate (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**), il est recommandé de surveiller les concentrations sériques du valproate.

#### **Posologie chez les patients âgés**

Étant donné la diminution de la clairance du valproate libre et l'augmentation du risque de somnolence chez ces patients, il convient de réduire la dose initiale. On doit également, chez le

patient âgé, augmenter la dose plus graduellement, suivre régulièrement la consommation de liquides et d'aliments, ainsi que surveiller les signes de déshydratation, de somnolence, d'infections urinaires et d'autres effets indésirables. Il faut songer à réduire la dose, voire même à interrompre l'administration de DIVALPROEX, chez les patients qui présentent une réduction de l'apport alimentaire ou liquidien ou encore une somnolence excessive. La dose thérapeutique optimale doit être établie en fonction de la réponse clinique du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Populations particulières, Personnes âgées [≥ 65 ans]**).

### Effets indésirables liés à la dose

La fréquence des effets indésirables (particulièrement l'élévation du taux des enzymes hépatiques et la thrombocytopénie) peut augmenter avec la dose. La probabilité de thrombocytopénie semble s'accroître significativement à des concentrations de valproate total  $\geq 110 \mu\text{g/ml}$  chez la femme ou  $\geq 135 \mu\text{g/ml}$  chez l'homme (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématoïétique, Effets indésirables liés à la dose : Thrombocytopénie**). 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 indésirables.

### Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Épilepsie

DIVALPROEX (divalproex de sodium) en comprimés entérosolubles est destiné à la voie orale. La dose initiale recommandée est de 15 mg/kg/jour que l'on augmente, à intervalles d'une semaine, de 5 à 10 mg/kg/jour jusqu'à la suppression des crises, à moins que des effets indésirables ne l'interdisent.

La dose maximale recommandée est de 60 mg/kg/jour. Si la dose quotidienne totale est de 250 mg et plus, on l'administrera en prises fractionnées (**Tableau 3**).

**Tableau 3 : Dose initiale (15 mg/kg/jour) selon le poids**

| Poids        |                | Dose quotidienne totale (mg) | Dose (mg) d'acide valproïque correspondante |        |        |
|--------------|----------------|------------------------------|---|--------|--------|
| kg           | lb             |                              | Dose 1                                      | Dose 2 | Dose 3 |
| De 10 à 24,9 | De 22 à 54,9   | 250                          | 125   | 0      | 125    |
| De 25 à 39,9 | De 55 à 87,9   | 500                          | 250   | 0      | 250    |
| De 40 à 59,9 | De 88 à 131,9  | 750                          | 250   | 250    | 250    |
| De 60 à 74,9 | De 132 à 164,9 | 1 000                        | 250   | 250    | 500    |
| De 75 à 89,9 | De 165 à 197,9 | 1 250                        | 500   | 250    | 500    |

### Concentrations thérapeutiques

Aucune corrélation nette n'a encore été établie entre la dose quotidienne, la concentration sérique de valproate total et l'effet thérapeutique. Cependant, la concentration sérique thérapeutique chez la plupart des patients épileptiques se situe entre 50 et 100  $\mu\text{g/ml}$  (de 350 à 700  $\mu\text{mol/L}$ ), mais des concentrations sériques inférieures ou supérieures à cet intervalle se sont montrées efficaces chez certains patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### Passage de l'acide valproïque au divalproex de sodium

Le divalproex de sodium en comprimés entérosolubles se dissocie en ion valproate dans le tractus gastro-intestinal. L'absorption des comprimés de divalproex de sodium est uniforme et constante; les comprimés étant entérosolubles, elle est cependant retardée d'une heure par rapport à celle des capsules d'acide valproïque.

La biodisponibilité des deux types de comprimés de divalproex de sodium est équivalente à celle des capsules d'acide valproïque.

Chez les patients qui recevaient un traitement par l'acide valproïque, le traitement par le divalproex de sodium doit être entrepris à la même dose quotidienne et à la même fréquence d'administration. Une fois que le patient est stabilisé avec la prise de divalproex de sodium, on peut choisir une administration 2 f.p.j. ou 3 f.p.j. chez certains patients. Lorsque l'on ajuste la posologie du divalproex de sodium ou de médicaments concomitants, il faut surveiller de plus près les concentrations plasmatiques du valproate et des autres médicaments de même que l'état clinique du patient.

### **Manie aiguë**

DIVALPROEX n'est pas indiqué dans le traitement des symptômes de manie chez les patients de moins de 18 ans.

La posologie initiale recommandée est de 250 mg trois fois par jour. La dose doit être augmentée aussi rapidement que possible de façon à atteindre la dose thérapeutique la plus faible permettant d'obtenir l'effet clinique désiré ou les concentrations plasmatiques souhaitées.

Dans le cadre des études comparatives avec placebo, 84 % des patients ont reçu et toléré des doses maximales s'échelonnant de 1 000 à 2 500 mg/jour. La dose maximale recommandée est de 60 mg/kg/jour.

Le lien entre la concentration plasmatique et la réponse clinique n'a pas été établi dans le cas du divalproex de sodium. Au cours des études cliniques comparatives, 79 % des patients ont obtenu et toléré des concentrations sériques de valproate se situant entre 50 et 125 µg/ml.

### **Dose oubliée**

Le patient ne doit pas cesser de prendre son médicament subitement, à cause du risque d'aggravation des crises.

Si le patient oublie de prendre une dose, il ne doit pas doubler la dose suivante. Il doit prendre la dose suivante tel que prescrit et éviter que cela ne se reproduise.

## **Administration**

DIVALPROEX peut être pris avec ou sans nourriture.

En cas d'irritation gastro-intestinale, l'ingestion du médicament avec de la nourriture ou l'augmentation progressive de la posologie après l'administration d'une dose initiale faible se révèlent souvent des mesures utiles. Il ne faut pas croquer les comprimés. Le fait de prendre DIVALPROEX en même temps que des aliments ne devrait pas causer de problème clinique dans le traitement de patients épileptiques.

## **SURDOSAGE**

|  |
|--|
| Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |
|--|

La prise d'une dose excessive de DIVALPROEX (divalproex de sodium) peut causer de la 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 que le surdosage ait entraîné des décès, des patients chez qui les concentrations atteignaient jusqu'à 2 120 µg/ml se sont rétablis.

Dans un cas, l'ingestion de 36 g de divalproex de sodium en association avec du phénobarbital et de la phénytoïne a entraîné un coma profond. L'électroencéphalogramme (ÉEG) montrait un ralentissement diffus, compatible avec l'état de conscience du sujet. Le rétablissement s'est fait sans incident.

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

En cas de surdosage, la fraction de médicament non liée aux protéines est élevée; l'hémodialyse seule ou l'hémodialyse accompagnée d'hémoperfusion peut permettre d'éliminer des quantités importantes du médicament. Les bienfaits du lavage gastrique ou de l'induction de vomissements dépendent du délai écoulé depuis l'ingestion. En cas de surdosage, il faut instaurer un traitement symptomatique général en veillant surtout à prévenir l'hypovolémie et à maintenir un débit urinaire adéquat.

Selon certains rapports, la naloxone annulerait l'effet dépresseur d'un surdosage de divalproex de sodium sur le SNC. Cependant, comme la naloxone peut aussi, en théorie, neutraliser les propriétés anticonvulsivantes du divalproex de sodium, on ne doit l'utiliser avec précaution chez les sujets souffrant d'épilepsie.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

### Mode d'action

Le divalproex de sodium a des propriétés anticonvulsivantes et est apparenté chimiquement à l'acide valproïque. Le divalproex de sodium se dissocie en ion valproate dans le tractus gastro-intestinal. Son mécanisme d'action demeure inconnu, mais on croit que son activité dans le traitement de l'épilepsie est liée à l'élévation des concentrations encéphaliques d'acide gamma-aminobutyrique (GABA). On ignore l'effet produit sur la membrane neuronale.

### Pharmacodynamique

Aucune corrélation nette n'a encore été établie entre la dose quotidienne, la concentration sérique et l'effet thérapeutique. Dans le traitement de l'épilepsie, la concentration plasmatique thérapeutique se situe probablement entre 50 et 100 µg/ml (de 350 à 700 µmol/L) de valproate total, mais des concentrations sériques inférieures ou supérieures à cet intervalle se sont montrées efficaces chez certains patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Au cours des études cliniques comparatives avec placebo portant sur la manie aiguë, 79 % des patients ont reçu le produit jusqu'à l'obtention de concentrations plasmatiques s'échelonnant entre 50 et 125 µg/ml. La liaison du valproate aux protéines plasmatiques est un phénomène saturable et atteint un taux de 90 % à une concentration plasmatique de 50 µg/ml et de 82 % à une concentration plasmatique de 125 µg/ml.

### Pharmacocinétique

**Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétique du divalproex de sodium chez des sujets en bonne santé et à jeun**

|                      |                     |    | Valeur moyenne (ÉT) des paramètres pharmacocinétiques |                         |                         |                              |             |                       |
|----------------------|---------------------|----|---|-------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------|-----------------------|
| Dose unique          | Posologie           | n  | C <sub>max</sub><br>(mg/L)                            | T <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | ASC <sub>∞</sub><br>(mg•h/L) | Cl<br>(l/h) | V <sub>d</sub><br>(L) |
| divalproex de sodium | 2 x 500 mg 1 f.p.j. | 28 | 93,9<br>(11,7)  | 4,0<br>(1,2)            | 15,2<br>(5,3)           | 1 818<br>(345)               | –           | –                     |

### **Absorption**

Les pics sériques d'acide valproïque surviennent en 3 à 4 heures. L'absorption est légèrement retardée lorsque le médicament est administré aux repas, mais l'absorption totale n'est pas touchée.

## **Distribution**

L'acide valproïque se distribue rapidement dans tout l'organisme et se lie fortement (à 90 %) aux protéines plasmatiques chez l'homme. L'accroissement de la dose peut entraîner une diminution du pourcentage de liaison aux protéines et diverses modifications de la clairance et de l'élimination de l'acide valproïque.

### Liaison aux protéines

La liaison du valproate aux protéines plasmatiques varie selon la concentration, et la fraction libre augmente d'environ 10 % à 40 µg/ml jusqu'à 18,5 % à 130 µml/ml. La liaison du valproate aux protéines est réduite chez les personnes âgées, les patients atteints d'affections hépatiques chroniques, d'insuffisance rénale ou d'hyperlipidémie et en présence de certains médicaments (p. ex., l'acide acétylsalicylique). Par ailleurs, il se peut que le valproate déplace certains médicaments liés aux protéines (p. ex., phénytoïne, carbamazépine, warfarine et tolbutamide). Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** pour plus de renseignements sur les interactions pharmacocinétiques du valproate avec d'autres médicaments.

### Distribution dans le SNC

La concentration de valproate dans le liquide céphalorachidien est à peu près égale à la concentration du valproate libre dans le plasma (entre 7 et 25 % de la concentration totale).

## **Métabolisme**

Le valproate est métabolisé presque entièrement par le foie. Chez le patient adulte recevant le valproate en monothérapie, de 30 à 50 % de la dose administrée se retrouve dans l'urine sous forme de composé glucuroconjugué. L'autre principale voie métabolique est la  $\beta$ -oxydation mitochondriale; typiquement plus de 40 % de la dose est métabolisée par cette voie. Habituellement, moins de 15 à 20 % de la dose est éliminée par d'autres mécanismes oxydatifs. Moins de 3 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

À cause du caractère saturable de la liaison aux protéines plasmatiques, la relation entre la dose et la concentration de valproate total est non linéaire; la concentration totale de valproate n'augmente pas de façon proportionnelle à la dose, mais dans une moindre mesure. La cinétique du médicament libre est linéaire.

## **Excrétion**

La clairance plasmatique et le volume de distribution moyens du valproate total sont de 0,56 L/h/1,73 m<sup>2</sup> et de 11 L/1,73 m<sup>2</sup>, respectivement. La clairance plasmatique et le volume de distribution moyens du valproate libre sont de 4,6 L/h/1,73 m<sup>2</sup> et de 92 L/1,73 m<sup>2</sup>, respectivement. Ces estimations s'appliquent surtout aux patients qui ne prennent pas de médicaments ayant un effet sur les enzymes hépatiques. Par exemple, le valproate sera éliminé plus rapidement chez les patients qui prennent des médicaments antiépileptiques inducteurs d'enzymes (carbamazépine,

phénytoïne et phénobarbital). En raison de ces modifications de la clairance de l'acide valproïque, la surveillance des concentrations du valproate et des médicaments pris en concomitance doit être plus étroite au moment de l'ajout ou du retrait de médicaments inducteurs d'enzymes.

L'acide valproïque et ses métabolites sont éliminés principalement dans l'urine, de faibles quantités étant également excrétées dans les fèces et l'air expiré. Une très faible quantité de la substance initiale non métabolisée passe dans l'urine.

La demi-vie ( $t_{1/2}$ ) plasmatique de l'acide valproïque se situe entre 6 et 16 heures. Les demi-vies qui se situent dans la partie inférieure de cet intervalle s'observent habituellement chez des patients qui prennent des médicaments capables de provoquer une induction enzymatique.

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Nouveau-nés et nourrissons**

Au cours des deux premiers mois de vie, les nourrissons ont une capacité nettement plus faible que les enfants et les adultes à éliminer le valproate, à cause de la clairance réduite (peut-être en raison de l'apparition tardive de la glucuronosyltransférase et d'autres systèmes enzymatiques participant à l'élimination du valproate) ainsi que de l'augmentation du volume de distribution (partiellement attribuable à la diminution de la liaison aux protéines plasmatiques). Par exemple, une étude montre que, chez les nouveau-nés de moins de dix jours, la demi-vie est de 10 à 67 heures, comparativement à 7 à 13 heures chez les nourrissons de plus de deux mois.

#### **Enfants**

Les patients âgés de 3 mois à 10 ans ont une clairance de 50 % plus élevée que celle des adultes en fonction du poids (c'est-à-dire en ml/min/kg). Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques des enfants de plus de 10 ans sont semblables à celles des adultes.

#### **Personnes âgées**

Il a été montré que la capacité des personnes âgées (de 68 à 89 ans) à éliminer le valproate est plus faible que celle des jeunes adultes (de 22 à 26 ans). La clairance intrinsèque est réduite de 39 %, tandis que la fraction libre est plus élevée de 44 % (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### **Sexe**

Il n'y a aucune différence quant à la clairance du valproate libre (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/1,73 m<sup>2</sup>, 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/Voies biliaires/Pancréas**, **Hépatotoxicité grave ou mortelle** pour des renseignements concernant le dysfonctionnement hépatique et les décès qui y sont associés.

### **Insuffisance rénale**

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

### **Polymorphisme génétique**

On ne dispose d'aucune donnée sur le polymorphisme génétique.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conserver le médicament à température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F), dans des contenants hermétiques et opaques.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

DIVALPROEX en comprimés entérosolubles à 125 mg : Chaque comprimé de couleur rouge, de forme ovale et biconvexe, à enrobage entérosoluble, portant l'inscription « 125 » gravée sur les deux côtés, contient du divalproex de sodium équivalant à 125 mg d'acide valproïque. Offert en bouteilles de PE hd de 100 comprimés.

En plus de l'ingrédient actif, le divalproex de sodium, chaque comprimé contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : acide méthacrylique, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, D&C rouge n° 30, dioxyde de titane, FD&C jaune n° 6, gomme de guar, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, talc.

DIVALPROEX en comprimés entérosolubles à 250 mg : Chaque comprimé de couleur pêche, de forme ovale et biconvexe, à enrobage entérosoluble, portant l'inscription « 250 » gravée sur les deux côtés, contient du divalproex de sodium équivalant à 250 mg d'acide valproïque. Offert dans des bouteilles de PE hd de 100 et 500 comprimés.

En plus de l'ingrédient actif, le divalproex de sodium, chaque comprimé contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : acide méthacrylique, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, dioxyde de titane, FD&C jaune n° 6, gomme de guar, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, talc.

DIVALPROEX en comprimés entérosolubles à 500 mg : Chaque comprimé de couleur rose, de forme ovale et biconvexe, à enrobage entérosoluble, portant l'inscription « 500 » gravée sur les deux côtés, contient du divalproex de sodium équivalant à 500 mg d'acide valproïque. Offert dans des bouteilles de PE hd de 100 comprimés.

En plus de l'ingrédient actif, le divalproex de sodium, chaque comprimé contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : acide méthacrylique, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, D&C rouge n° 33, dioxyde de titane, gomme de guar, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde ferrique, polyéthylèneglycol, talc.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : divalproex de sodium

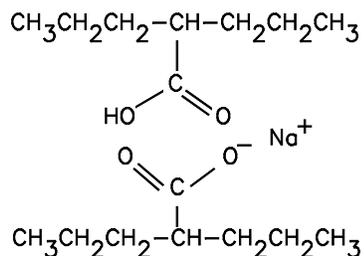
Dénomination de l'USAN : INN : valproate semisodium

BAN : semisodium valproate

Dénomination chimique : 1) acide 2-propylpentanoïque, sel de sodium (2:1)  
2) hydrogène-bis(2-propylvalérate) de sodium

Formule moléculaire et masse moléculaire : Formule moléculaire :  $C_{16}H_{31}NaO_4$   
Masse moléculaire : 310,41 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le divalproex de sodium est une poudre blanche à l'odeur caractéristique, très soluble dans de nombreux solvants organiques et dans les solutions alcalines aqueuses.

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparatives

Deux études de biodisponibilité, randomisées, à dose unique et de type croisé avec inversion de traitement ont été menées auprès de volontaires adultes de sexe masculin en santé recevant une dose unique soit de DIVALPROEX en comprimé dosé à 500 mg, fabriqué pour Pro Doc Ltée, soit d'Epival<sup>MD</sup> en comprimé dosé à 500 mg fabriqué par les Laboratoires Abbott Ltée. Les études ont été menées auprès de sujets à jeun et nourris. Les paramètres pharmacocinétiques moyens mesurés chez ces sujets sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

**Tableau 5 : Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité (sujets à jeun)**

| ÉTUDE 1 (sujets à jeun)  |   |                        |                                     |                                |
|--|---|------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Divalproex de sodium en comprimés entérosolubles (dose : 500 mg)                               |   |                        |                                     |                                |
| À partir de données de dosage de l'acide valproïque  |   |                        |                                     |                                |
| Paramètre  | Moyenne géométrique<br>Moyenne arithmétique (CV en %) |                        | Rapport des moyennes géométriques** | Intervalle de confiance à 95 % |
|  | DIVALPROEX  | Epival <sup>MD</sup> † |                                     |                                |
| ASC <sub>T</sub><br>(µg•h/ml)  | 1 118<br>1 138 (20,0)                                 | 1 158<br>1 177 (19,8)  | 0,97                                | 93-100                         |
| ASC <sub>I</sub><br>(µg•h/ml)  | 1 231<br>1 264 (25,0)                                 | 1 265<br>1 294 (23,2)  | 0,98                                | 94-101                         |
| C <sub>max</sub><br>(µg/ml)  | 66,04<br>66,81 (16,4)                                 | 65,36<br>66,48 (19,0)  | 1,01                                | 93-108                         |
| T <sub>max</sub> (h)*  | 3,10 (24,5)   | 3,67 (27,1)            | –                                   | –                              |
| t <sub>1/2</sub> (h)*  | 17,48 (26,5)  | 16,86 (20,2)           | –                                   | –                              |
| * Moyennes arithmétiques seulement (CV en %).  |   |                        |                                     |                                |
| ** D'après l'estimation des moindres carrés des moyennes géométriques.                         |   |                        |                                     |                                |
| † Epival <sup>MD</sup> , fabriqué par les Laboratoires Abbott limitée, a été acheté au Canada. |   |                        |                                     |                                |

**Tableau 6. Sommaire des données de biodisponibilité comparatives (sujets nourris)**

| ÉTUDE 2 (sujets nourris)   |   |                        |                                   |                                |
|--|---|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Divalproex de sodium en comprimés entérosolubles (dose : 500 mg)                               |   |                        |                                   |                                |
| À partir de données de dosage de l'acide valproïque  |   |                        |                                   |                                |
| Paramètre  | Moyenne géométrique<br>Moyenne arithmétique (CV en %) |                        | Rapport des moyennes géométriques | Intervalle de confiance à 95 % |
|  | DIVALPROEX  | Epival <sup>MD</sup> † |                                   |                                |
| ASC <sub>T</sub><br>(µg•h/ml)  | 986,3<br>1 007 (21,1)                                 | 971,0<br>991,7 (22,7)  | 1,02                              | 99-105                         |
| ASC <sub>I</sub><br>(µg•h/ml)  | 1 098<br>1 131 (25,6)                                 | 1 094<br>1 136 (33,2)  | 1,00                              | 97-104                         |
| C <sub>max</sub><br>(µg/ml)  | 50,83<br>51,38 (15,2)                                 | 51,15<br>51,58 (13,3)  | 0,99                              | 95-105                         |
| T <sub>max</sub> (h)*  | 5,69 (78,1)   | 7,27 (40,7)            | –                                 | –                              |
| t <sub>1/2</sub> (h)*  | 17,60 (21,9)  | 17,42 (28,4)           | –                                 | –                              |
| * Moyennes arithmétiques seulement (CV en %).  |   |                        |                                   |                                |
| † Epival <sup>MD</sup> , fabriqué par les Laboratoires Abbott limitée, a été acheté au Canada. |   |                        |                                   |                                |

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Études chez l'animal

Des études ont montré que l'acide valproïque agit chez diverses espèces animales contre plusieurs variétés de convulsions déclenchées par des procédés chimiques ou électriques. Parmi ces procédés, on compte l'électrochoc maximal, l'électrochoc à basse fréquence, la privation de CO<sub>2</sub> et l'administration de pentylènetétrazole, de cobalt, de bémégride, de bicuculline et de L-glutamate. L'acide valproïque maîtrise également de nombreuses formes de crises audiogènes et photogéniques.

Des études réalisées chez des animaux révèlent que l'acide valproïque à des doses de 175 mg/kg ou moins n'a aucun effet sur la locomotion ni sur la réponse conditionnée avec renforcement positif.

Les doses supérieures à 175 mg/kg inhibent le comportement spontané et conditionné chez la souris et le rat et perturbent la coordination des membres postérieurs chez le rat. Elles suppriment également l'activité cérébrale spontanée et évoquée.

À des doses de 175 mg/kg ou moins, l'acide valproïque n'a que peu ou pas d'effet sur le système nerveux autonome, l'appareil cardiovasculaire, la respiration, la température corporelle, les réactions inflammatoires, la contraction des muscles lisses et la fonction rénale. L'administration intraveineuse de 22, 43 et 86 mg/kg chez les animaux occasionne une baisse très passagère de la tension artérielle, suivie d'une hausse compensatrice.

Chez des rats et des souris, l'administration à court terme de valproate sodique injectable à des doses supérieures à 200 mg/kg a entraîné une baisse d'activité, l'ataxie, la dyspnée, la prostration et la mort.

Le divalproex de sodium et l'acide valproïque, administrés oralement et à doses équimolaires à des souris, à des rats et à un beagle, ont donné des concentrations plasmatiques comparables d'acide valproïque.

## TOXICOLOGIE

Les premiers essais chez l'animal ont été réalisés avec le valproate de sodium, tandis que, pour la plupart des études récentes, on s'est servi de l'acide valproïque. La conversion s'effectue de la façon suivante : 100 mg du sel sodique équivalent à 87 mg de l'acide. Dans le présent texte, la posologie est exprimée en activité d'acide valproïque.

## **Toxicité aiguë**

On a déterminé la toxicité aiguë du médicament chez plusieurs espèces animales après administration par les voies orale, intraveineuse, intrapéritonéale et sous-cutanée. La dose létale médiane orale chez le rat et le chien adultes est d'environ 1 à 2 g/kg. La toxicité, similaire pour les deux sexes, est cependant supérieure chez le rat à trois stades particuliers de la croissance : à la naissance, à 14 jours et au début de l'âge adulte. Elle se manifeste par la dépression du système nerveux central; les lésions organiques spécifiques se limitent à l'apparition de débris cellulaires dans le tissu réticulo-endothélial et à une légère dégénérescence graisseuse du foie.

Les doses orales élevées (plus de 500 mg/kg) produisent une irritation gastro-intestinale chez le rat.

Chez la souris adulte mâle, la dose létale médiane orale de divalproex de sodium est de 1,66 g/kg (ce qui correspond à environ 1,54 g/kg d'acide valproïque).

On a administré oralement, à des souris et à des rats des deux sexes (10/sexe/espèce/groupe), des comprimés entérosolubles de divalproex de sodium pulvérisés (équivalant à 250 mg d'acide valproïque) et mis en suspension dans de la méthylcellulose à 0,2 %, à des doses variant entre 1,74 et 4,07 g/kg. La dose létale médiane orale (DL<sub>50</sub>) se situait entre 2,06 et 2,71 g/kg. On n'a observé aucune différence liée au sexe ou à l'espèce.

On a noté des signes de dépression du système nerveux central tels que baisse d'activité, ataxie et sommeil. À l'autopsie, seulement 2 rats femelles ont montré une coloration anormale et (ou) un épaissement de la muqueuse glandulaire; ces rates avaient reçu des doses de 2,71 g/kg et succombé à des troubles aigus.

Aucun effet toxicologique significatif n'a été signalé suivant l'administration de doses pouvant atteindre 240 mg/kg/jour et 120 mg/kg/jour à des rats et à des chiens adultes, respectivement pendant au moins 4 semaines consécutives. Toutefois, des réductions significatives du poids testiculaire et de la numération leucocytaire chez les rats ayant reçu 240 mg/kg/jour portent à croire que le valproate sodique injectable est cause d'une très faible toxicité. Ainsi, les doses de 90 mg/kg/jour chez le rat et de 120 mg/kg/jour chez le chien ont été retenues comme les doses non toxiques maximales.

La toxicité aiguë secondaire à l'administration intraveineuse de valproate sodique injectable renfermant l'équivalent de 100 mg d'acide valproïque/ml a été évaluée chez des souris et des rats des deux sexes. Des groupes de souris et de rats (5/sexe/espèce/groupe) ont reçu des doses de 0,5 à 9,0 ml/kg (50 à 900 mg de valproate/kg). Aucun signe apparent de toxicité n'a été observé chez les rats et les souris qui ont reçu la dose de 0,5 ml/kg (50 mg de valproate/kg). La DL<sub>50</sub> de la solution épreuve administrée aux souris et aux rats (données des deux sexes combinées) étaient de 7,3 et de 7,0 ml/kg (730 et 700 mg de valproate/kg), respectivement.

## **Toxicité subaiguë et chronique**

Des études de toxicité subaiguë et chronique de l'acide valproïque d'une durée de 1, 3, 6 et 18 mois chez le rat, et de 3, 6 et 12 mois chez le chien ont été menées. Les modifications pathologiques observées comprennent la suppression de la fonction hématopoïétique, la diminution du nombre de lymphocytes des tissus lymphoïdes et la perte de cellules épithéliales germinales des canalicules séminifères. La réduction de la spermatogenèse et l'atrophie testiculaire surviennent 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, la baisse de la consommation de nourriture et le ralentissement de la croissance constituent les premiers signes de toxicité à des doses de 350 mg/kg/jour.

## **Mutagenicité et carcinogénicité**

### **Mutagenicité**

Le test d'Ames, épreuve *in vitro* sur des bactéries, n'a révélé aucun effet mutagène du valproate. Le médicament n'a pas non plus provoqué d'effets mortels majeurs chez la souris, ni d'augmentation des troubles chromosomiques dans un essai cytogénétique *in vivo* chez le rat. On a signalé une augmentation de la fréquence de l'échange de chromatides sœurs dans une étude chez des enfants épileptiques prenant du valproate, mais cette association n'a pas été observée dans une autre étude réalisée chez des adultes. Il existe des preuves montrant qu'une augmentation de la fréquence de l'échange de chromatides sœurs peut être associée à l'épilepsie. On ne connaît pas la signification biologique de cette augmentation.

### **Carcinogénicité**

Dans une expérience d'une durée de 107 semaines, on a ajouté de l'acide valproïque à l'alimentation de 200 rats. Les doses moyennes administrées étaient de 81 mg/kg/jour pour les mâles et de 85 mg/kg/jour pour les femelles du premier groupe (faibles doses), de 161 mg/kg/jour pour les mâles et de 172 mg/kg/jour pour les femelles du second groupe (doses élevées) [de 10 à 50 % environ de la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>]. Quant aux animaux du groupe témoin, on a ajouté de l'huile de maïs à leur alimentation. On a observé comme principal résultat une augmentation de la fréquence des dermatofibrosarcomes chez les mâles recevant des doses élevées : deux de ces néoplasmes se sont formés dans le groupe recevant de faibles doses, cinq, dans le groupe recevant des doses élevées et aucun, dans le groupe témoin. Le fibrosarcome est relativement rare chez le rat, sa fréquence étant habituellement inférieure à 3 %.

On a aussi ajouté de l'acide valproïque à l'alimentation de souris femelles pour une durée approximative de 19 mois, à raison de 81 et de 163 mg/kg/jour, ainsi qu'à l'alimentation de souris mâles pendant près de 23 mois, à raison de 80 et de 159 mg/kg/jour. On a observé une élévation significative et liée à la dose de l'incidence des adénomes bronchoalvéolaires chez les souris mâles. Lorsque les données ont été ajustées en fonction du moment de la mort, l'incidence était significativement plus marquée dans le groupe ayant reçu les doses élevées.

Selon la méthode d'analyse statistique employée, la fréquence des carcinomes et (ou) des adénomes hépatocellulaires a aussi augmenté à un degré significatif ou quasi significatif. Ces deux études montrent 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.

## **Reproduction et tératologie**

Des études chez le rat montrent que le médicament traverse la barrière placentaire. Chez le rat, la souris et le lapin, des doses supérieures à 65 mg/kg/jour augmentent le taux des malformations squelettiques des côtes, des vertèbres et du palais.

Des doses supérieures à 150 mg/kg/jour administrées à des lapines gravides ont provoqué des résorptions fœtales et, chez la progéniture, des anomalies touchant principalement les tissus mous.

Chez le rat, on note un retard de la parturition lié à la dose. La croissance postnatale et la survie de la portée diminuent surtout quand le médicament est administré durant toute la gestation et au début de la lactation. Des doses de 350 mg/kg/jour provoquent la létalité embryonnaire et de graves anomalies du développement chez le rat et le lapin.

La survie des petits nés de mères recevant des doses élevées du médicament est très faible, mais elle augmente si les petits sont allaités par les femelles du groupe témoin peu de temps après la naissance.

## **Fertilité**

Des études sur la toxicité chronique, menées chez des rats et des chiens jeunes et adultes, montrent une réduction de la spermatogenèse et une atrophie testiculaire à des doses orales d'acide valproïque de 400 mg/kg/jour ou plus chez le rat (plus ou moins équivalentes ou supérieures à la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>) et de 150 mg/kg/jour ou plus chez le chien (environ 1,4 fois ou plus la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>). Le premier volet des études de fertilité chez le rat a révélé que l'administration de doses allant jusqu'à 350 mg/kg/jour (plus ou moins égale à la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>) pendant 60 jours n'avait aucun effet sur la fertilité.

On ignore l'effet du valproate sur le développement testiculaire, la production de sperme et la fertilité chez l'humain.

## RÉFÉRENCES

1. Bartels H, Oldiss HD, Wallis S. Faecal Excretion of non-disintegrated retard-coated dragees of sodium valproate (ersenyl retard). *Neuropediatric* 1979; 10:301-302.
2. 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.
3. Binnie CD, van Emde Boas W, Kasteleijn-Nolste-Trenite DGA *et al.* Acute effects of lamotrigine (BW430C) in persons with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27(3):248-254.
4. Bowdle TA, Patel IH, Levy RH, Wilensky AJ. Valproic acid dosage and plasma protein binding and clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28(4):486-492.
5. Brennan MJW, Sandyk R, Borsook D. Efficacy of valproate in manic-depressive psychosis: mechanism of action and implications for pathophysiology. *Psychiatry: the state of the art* 1985; 3:459-465.
6. Brodie MJ. Lamotrigine. *Lancet* 1992; 339:1397-1400.
7. Bruni J, Wilder BJ, Perchalski RJ, Hammond EJ, Villarreal HJ. Valproic acid and plasma levels of phenobarbital. *Neurology* 1980; 30:94-97.
8. Brusilow SW, Maestri NE, Urea Cycle Disorders: Diagnosis, Pathophysiology, and Therapy. *Advances in Pediatrics* 1996; 43:127-170.
9. Calabrese JR, Rappert DJ, Kimmel SE, Reece B, Woysville MJ. Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. *Can J Psychiatry* 1993; 38(suppl 2):S57-61.
10. Cohen AF, Land GS, Breimer DD *et al.* Lamotrigine, a new anticonvulsant: Pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42:535-541.
11. Cramer JA, Mattson RH. Valproic acid: In vitro plasma protein binding and interaction with phenytoin. *Ther Drug Monit* 1979; 1(1):105-116.
12. Centers for Disease Control. Valproate: a new cause of birth defects – report from Italy and follow-up from France. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1983; 32(33):438-439.
13. Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, Maxwell BA. Valproic acid hepatic fatalities. II. US experience since 1984. *Neurology* 1989; 39:201-207.
14. Eadie MJ. Plasma level monitoring of anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1:52-66.
15. Freeman TW. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149:108-111.

16. Frey HH, Loscher W. Di-n-propylacetic acid – Profile of anticonvulsant activity in Mice. *Arzneimittelforschung* 1976; 26:299-301.
17. Garibaldi RA. Residential Care and the elderly: the burden of infection. *J Hosp Infect* décembre 1999; 43 Suppl:S9-18. Synthèse
18. Gidal B *et al.* Valproate-mediated disturbances of hemostatis. *Neurology* 1994; 44:1418-1422.
19. Godin Y, Heiner L, Mark J, Mandel P. Effects of di-n-propylacetate, an anticonvulsive compound, on GABA metabolism. *J Neurochem* 1969; 16:869-873.
20. Gram L, Wulff K, Rasmussen KE, Flachs H, Wurtz-Jorgensen A, Sommerbeck KW, Lohren V. Valproate sodium: A controlled clinical trial including monitoring of drug levels. *Epilepsia* 1977; 18:141-148.
21. Gram L, Flachs H, Wurtz-Jorgensen A, Parnas J, Andersen B. Sodium valproate, serum level and clinical effect in epilepsy: A controlled study. *Epilepsia* 1979; 20:303-311.
22. 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.
23. Gugler R, Von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5:67-83.
24. Hurst DL. Expanded therapeutic range of valproate. *Pediatr Neurol* 1987; 3:342-344.
25. Jaffe RL, Rives W, Dubin WR, Roemer RA, Siegal L. Problems in maintenance ECT in bipolar disorder: replacement of lithium and anticonvulsants. *Convulsive Therapy* 1991; 7:288-294.
26. Jawad S, Yuen WC, Peck AW *et al.* Lamotrigine: single-dose pharmacokinetics and initial 1-week experience in refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 1987; 1(3):194-201.
27. Johannessen SI, Henriksen O. Comparative steady state serum levels of valproic acid administered as two different formulations – Deprakine and Orfiril. *Acta Neurol Scand* 1979; 60:371-374.
28. Jordan BJ, Orwin JM, Nichols JD, Henson R. The bioavailability of sodium valproate (2-PP) from three epilim formulations. *Pharm Weekly* 1977; 112:347-349.
29. Kastner T, Friedman DL. Verapamil and valproic acid treatment of prolonged mania. *J Am Acad Child Psychiatry* 1992; 31:271-275.
30. Kupferberg HJ, 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.

31. Kapetamovic IM, Kupferberg HJ. Inhibition of microsomal Phenobarbital metabolism by valproic acid. *Biochem Pharmacol* 1981;30(11):1361-1363.
32. Levy RH, Cenraub B, Loiseau P, Akbaraly R, Brachet-Liermain A, Guyot M, Gomeni R, Morselli PL. Meal-dependent absorption of enteric-coated sodium valproate. *Epilepsia* 1980; 21:273-280.
33. Lum M, Fontaine R, Elie R, Ontiveros A. Probable interaction of sodium divalproex with benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991; 15:269-273.
34. McElroy SL, Keck PE. Treatment guidelines for valproate in bipolar and schizoaffective disorders. *Can J Psychiatry* 1993; 38(suppl 2):S62-66.
35. McFarland BH, Miller MR, Straumfjord AA. Valproate use in the older manic patient. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:479-481.
36. Mattson RH *et al.* Use of oral contraceptives by women with epilepsy. *JAMA* 1986; 256(2):238-240.
37. Millet Y, Sainty JM, Galland MC, Sidoine R, Jouglard J. Problèmes posés par l'association thérapeutique phénobarbital-dipropylacétate de sodium. À propos d'un cas. *Eur J Toxicol Environ Hyg* 1976; 9(6):381-383.
38. Misslin R, Ropartz P, Mandel P. The effects of n-dipropylacetate on the acquisition of conditioned behaviour with negative reinforcement in mice. *Psychopharmacologia* 1975; 44:263-265.
39. Nicolle LE. Urinary tract infections in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*, Mar 2001; 22(3):167-175.
40. Patel IH, Levy RH, Cutler RE. Phenobarbital – valproic acid interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27(4):515-521.
41. Pinder PM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Sodium valproate: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs* 1977; 13:81-123.
42. Pisani F, Primerano G, D'Agostino AA *et al.* Valproic Acid-Amitriptyline Interaction in Man. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1986; 8(3):382-383.
43. Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:62-68.
44. Post RM. Introduction: emerging perspectives on valproate in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1989; 50(suppl 3):3-9.
45. Potter WZ, Ketter TA. Pharmacological issues in the treatment of bipolar disorder: Focus on mood-stabilizing compounds. *Can J Psychiatry* 1993; 38(suppl 2):S51-56.

46. Rai PV. Acute intoxication during a combined treatment of sodium valproate and phenobarbitone. Dans : Meinardi H and Rowan AJ, éditeurs. *Advances in epileptology*, Swets Zertlinger, Amsterdam, pp. 366-369, 1978.
47. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982; II:937.
48. Scheyer RD, Cramer JA, Totftness BR, Hochholzer JM, Mattson RH. *In vivo* determination of valproate binding constants during sole and multi-drug therapy. *The Drug Monitor* 1990; 12:117-123.
49. Shakir RA, Johnson RH, Lambie DG, Melville ID, Nanda RN. Comparison of sodium valproate and phenytoin as single drug treatment in epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22:27-33.
50. Shakir RA, Nanda RN, Lambie DG, Johnson RH. Comparative trial of valproate sodium and clonazepam in chronic epilepsy. *Arch Neurol* 1979; 36:301-304.
51. 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; 2:839-842.
52. Shuto K, Nishigaki T. The pharmacological studies on sodium dipropylacetate anticonvulsant activities and general pharmacological actions. *Oyo Yakuri (Pharmacometrics)* 1970; 4:937.
53. Simler S, Ciesielski L, Maitre M, Randrianarisoa, Mandel P. Effects of sodium n-dipropylacetate on audiogenic seizures and brain aminobutyric acid level. *Biochem Pharmacol* 1973; 22:1701-1708.
54. Simon D, Penry JK. Sodium di-n-propylacetate (DPA) in the treatment of epilepsy. A review, *Epilepsia* 1975; 16(4):549-573.
55. Sovner R. A clinically significant interaction between carbamazepine and valproic acid. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:448-449.
56. Tatro DS, Éditeur. Drug interaction facts. The Mediphor Editorial Group, Division of Clinical Pharmacology, Stanford University School of Medicine. St. Louis, MO: Facts and Comparisons Division, J.B. Lippincott Co.; 1992.
57. Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman D, Chadwick DW. A Comparison of Phenytoin and Valproate in Previously Untreated Adult Epileptic Patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:55-59.
58. Van de Mortel I. Étude pharmacokinétique du di-n-propylacétate de sodium sous ses formes ordinaire et retard. *Acta Neurol Belg* 1979; 76:165-172.
59. Van Valkenburg C, Kluznik J, Merrill R, Erickson W. Therapeutic levels of valproate for psychosis. *Psychopharmacol Bulletin* 1990; 26:254-255.

60. Watanabe J. Plasma protein binding and interaction of valproic acid with acetazolamide and diazepam, both *in vivo* and *in vitro* studies. *Hirosaki Igaku (Hirosaki Med J)* 1985; 37:611-625. (Traduction anglaise d'un article en japonais)
61. Wilder BJ, Karas BJ, Hammond EJ, Perchalski RJ. Twice-daily dosing of valproate with divalproex. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34(4):501-504.
62. Wilder BJ, Karas BJ, Penry JK, Asconape J. Gastrointestinal tolerance of divalproex sodium. *Neurology* 1983; 33:808-811.
63. Wong SL, Cavanaugh J, Shi H *et al.* Effects of Divalproex Sodium on Amitriptyline and Nortriptyline Pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, juillet 1996; 60(1):48-53.
64. 64. Yuen AWC, Land G, Weatherley BC, Peck AW. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:511.
65. Monographie de produit, Epival<sup>MD</sup> (comprimés entérosolubles de divalproex de sodium). BGP Pharma inc. Date de révision : 13 janvier 2015, numéro de contrôle : 178658.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOUMATEUR**

Pr **DIVALPROEX – 125**

Pr **DIVALPROEX – 250**

Pr **DIVALPROEX – 500**

**Comprimés entérosolubles de  
divalproex de sodium**

**Ce document constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de DIVALPROEX pour la vente au Canada. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DIVALPROEX. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Raisons d'utiliser ce médicament :**

DIVALPROEX vous a été prescrit soit pour :

- maîtriser votre épilepsie, ou
- traiter vos symptômes de manie associés au trouble bipolaire, comme l'agressivité, l'agitation, l'impulsivité ou l'humeur excessive.

DIVALPROEX n'est pas indiqué pour traiter les symptômes de manie chez les patients de moins de 18 ans.

Vous devez suivre les recommandations de votre médecin à la lettre.

**Effets de ce médicament :**

Le divalproex de sodium a des propriétés anticonvulsivantes. Son mécanisme d'action demeure inconnu, mais on croit que son activité dans l'épilepsie est liée à l'élévation des concentrations d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans le cerveau.

**Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

DIVALPROEX ne doit pas être pris par :

- les patients qui ont une maladie du foie ou un dysfonctionnement hépatique important;
- 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).

**Ingrédient médicinal :**

Le divalproex de sodium.

**Ingrédients non médicinaux importants :**

Les comprimés entérosolubles de DIVALPROEX – 125, à 125 mg contiennent aussi les ingrédients suivants : acide méthacrylique, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, D&C rouge n° 30, dioxyde de titane, FD&C jaune n° 6, gomme de guar, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol et talc.

Les comprimés entérosolubles de DIVALPROEX – 250, à 250 mg contiennent aussi les ingrédients suivants : acide méthacrylique, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, dioxyde de titane, FD&C jaune n° 6, gomme de guar, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol et talc.

Les comprimés entérosolubles de DIVALPROEX – 500, à 500 mg contiennent aussi les ingrédients suivants : acide méthacrylique, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, dioxyde de titane, D&C rouge n° 33, oxyde de fer rouge, gomme de guar, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol et talc.

**Formes posologiques :**

DIVALPROEX est offert en comprimés entérosolubles dosés aux concentrations suivantes : 125 mg, 250 mg et 500 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

- **Hépatotoxicité** : Des patients recevant du divalproex de sodium ont présenté une insuffisance hépatique mortelle. La plupart du temps, ces cas se sont produits dans les six premiers mois du traitement par le divalproex de sodium. Les patients prenant plusieurs anticonvulsivants, les enfants, les patients qui ont des antécédents de maladie du foie ou encore les patients qui souffrent de troubles métaboliques, 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.
- **Tératogénicité** : Le divalproex de sodium peut entraîner des anomalies congénitales chez le bébé à naître. Par conséquent, avant d'employer DIVALPROEX chez les femmes en âge de procréer, il faut en évaluer les bienfaits par rapport aux risques pour le fœtus.
- **Pancréatite** : On a signalé des cas de pancréatite, pouvant mettre la vie du patient en danger, tant chez des enfants que chez des adultes recevant du divalproex de sodium. Certains cas sont apparus peu de temps après le début du traitement, alors que d'autres sont survenus après plusieurs années d'utilisation. Les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et (ou) l'anorexie peuvent être des symptômes de pancréatite qui requièrent une évaluation médicale immédiate.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre DIVALPROEX si :

- vous avez déjà présenté ou présentez actuellement une maladie du foie, comme la jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux);
- vous avez déjà présenté une réaction allergique ou inhabituelle à DIVALPROEX (y compris la fièvre ou une éruption cutanée);
- vous êtes allergique à l'un ou à plusieurs des composants des comprimés DIVALPROEX;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez; DIVALPROEX est excrété dans le lait maternel;
- vous prenez tout autre médicament, qu'il soit vendu avec ou sans ordonnance;
- vous êtes atteint d'une maladie rénale;
- vous présentez d'autres affections, notamment des antécédents de coma inexplicé, de déficience intellectuelle ou de tout autre type de dysfonctionnement cérébral;
- vous avez des troubles psychiatriques ou des idées suicidaires;
- vous consommez régulièrement de l'alcool.

#### Précautions à prendre pendant le traitement par DIVALPROEX :

- Vous devez voir régulièrement votre médecin qui vérifiera l'effet de DIVALPROEX sur votre état. Toutefois, si votre épilepsie s'aggrave, vous devez aviser sans tarder votre médecin.
- Étant donné que DIVALPROEX peut entraîner un manque de coordination et (ou) de la somnolence, vous devez éviter les activités telles que la conduite d'un véhicule et la manœuvre de machines dangereuses avant d'être bien certain que le médicament n'entraîne pas de somnolence.
- Vous ne devez pas cesser de prendre votre médicament sans l'autorisation de votre médecin. Assurez-vous de toujours avoir une provision suffisante de DIVALPROEX. N'oubliez pas que ce médicament vous a été prescrit pour vous seul; vous ne devez donc jamais le donner à qui que ce soit.

#### Femmes en âge de procréer

- Toutes les femmes en âge de procréer qui reçoivent DIVALPROEX doivent discuter avec leur professionnel de la santé de la possibilité de prendre un autre antiépileptique que DIVALPROEX. Si vous décidez de prendre DIVALPROEX, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. Vous devriez discuter avec votre médecin de la meilleure méthode de contraception à utiliser pendant que vous prenez DIVALPROEX.

#### Femmes enceintes

- Si vous prenez DIVALPROEX durant la grossesse, votre bébé est exposé à un risque accru de présenter des malformations congénitales et des effets indésirables touchant le développement du cerveau et le QI. 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 moindre de malformation congénitale.

- Si vous envisagez de devenir enceinte, ou si vous devenez enceinte pendant que vous prenez DIVALPROEX, informez-en immédiatement votre médecin. N'arrêtez pas de prendre votre médicament. Vous devez discuter avec votre médecin des choix de traitements 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 DIVALPROEX, 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 MÉDICAMENTEUSES

##### Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- De rares cas de coma ont été signalés chez des patients prenant du divalproex de sodium seul ou en association avec du phénobarbital.
- On a fait état de réactions cutanées graves (notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante toxique) lorsque que de la lamotrigine et du divalproex de sodium avaient été pris ensemble.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec DIVALPROEX comprennent :

- anticonvulsivants tels que carbamazépine, lamotrigine, primidone, topiramate, felbamate, phénytoïne, éthosuximide, phénobarbital;
- anticoagulants tels qu'acide acétylsalicylique (comme l'aspirine), warfarine, dicoumarol;
- benzodiazépines tels que diazépam, lorazépam, clonazépam;
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections tels que rifampicine;
- certains médicaments utilisés pour traiter le diabète tels que tolbutamide;
- certains antiviraux utilisés pour traiter le VIH tels que zidovudine;
- tous les groupes d'antibiotiques dans la classe des carbapénems tels que doripénem, ertapénem, imipénem, méropénem;
- certains médicaments utilisés pour traiter les brûlements d'estomac et les ulcères gastroduodénaux tels que cimétidine
- médicaments utilisés pour traiter la dépression tels qu'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), antidépresseurs tricycliques tels qu'amitriptyline, nortriptyline;
- antipsychotiques

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Consultez votre médecin avant de prendre tout autre médicament, même ceux qui sont vendus sans ordonnance. Certains médicaments peuvent provoquer des effets secondaires lorsqu'ils sont pris en même temps que DIVALPROEX.

Il est important que vous respectiez le calendrier de vos visites chez le médecin.

Il se peut que votre médecin doive prendre des échantillons de votre sang pour mesurer la quantité de divalproex de sodium présente afin d'ajuster la dose du médicament.

**Dose habituelle :**

Il est très important que vous preniez DIVALPROEX exactement comme l'a prescrit votre médecin.

Votre médecin déterminera la dose initiale de DIVALPROEX recommandée en fonction de votre poids, de votre épilepsie ou de vos épisodes de manie et des autres médicaments que vous prenez. N'oubliez pas de mentionner à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments en vente libre ou de médicaments d'ordonnance. Votre médecin augmentera graduellement la dose jusqu'à ce que vos symptômes soient bien maîtrisés sans que vous éprouviez d'effets secondaires. Vous devez bien suivre les instructions qui vous sont données et ne pas modifier vous-même la dose de votre médicament sans consulter votre médecin.

Vous pouvez prendre DIVALPROEX avec ou sans nourriture.

DIVALPROEX n'est pas indiqué pour le traitement de symptômes de manie chez les patients de moins de 18 ans.

**Surdosage :**

**En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou un centre antipoison, même en l'absence de symptômes.**

Si vous prenez accidentellement une trop forte dose de DIVALPROEX, vous devez communiquer avec votre médecin, avec l'urgence de l'hôpital le plus près de chez vous ou avec le centre antipoison de votre région, même si vous vous sentez bien.

**Dose oubliée :**

Vous ne devez pas cesser de prendre votre médicament subitement, à cause du risque d'aggravation des crises d'épilepsie.

Si vous oubliez de prendre une dose, vous ne devez pas doubler la dose suivante. Vous devez prendre la dose suivante comme on vous l'a prescrit et éviter que cela ne se reproduise.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Si vous ressentez des effets secondaires incommodes ou inhabituels pendant votre traitement à DIVALPROEX, consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement.

Divers effets secondaires ont été signalés par des patients qui prenaient du divalproex de sodium. 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, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Sachez cependant qu'il se peut que vous ne ressentiez pas ces effets, car chaque patient peut réagir au médicament de façon différente.

| <b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b> |   |   |                   |                         |
|---|---|---|-------------------|-------------------------|
| Symptôme/effet  |   | Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement |                   | Rendez-vous à l'urgence |
|   |   | Seulement si l'effet est grave                            | Dans tous les cas |                         |
| Fréquent  | <b>Hallucinations :</b> voir ou entendre quelque chose qui n'existe pas   | *   |                   |                         |
| Peu fréquent  | <b>Dysfonctionnement cérébral en raison d'un taux élevé d'ammoniaque dans le sang</b> (fatigue, vomissements, démarche anormale, irritabilité extrême <sup>†</sup> , comportement combatif/étrange <sup>††</sup> , refus de manger de la viande ou des aliments riches en protéines <sup>††</sup> ) |   | *                 |                         |
|   | <b>Diminution du nombre de plaquettes dans le sang</b> (pouvant causer une tendance aux ecchymoses et des saignements au niveau de la peau ou d'autres régions)   |   | *                 |                         |
|   | <b>Affection du foie</b> (faiblesse, fatigue, douleurs abdominales, diarrhée, enflure du visage, perte  |   | *                 |                         |

| <b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>   |  |                   |                         |
|---|--|-------------------|-------------------------|
| Symptôme/effet  | Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement  |                   | Rendez-vous à l'urgence |
|   | Seulement si l'effet est grave   | Dans tous les cas |                         |
| d'appétit, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, nausées et vomissements)  |  |                   |                         |
| <b>Affection du pancréas</b> (douleurs abdominales, nausées, vomissements, et [ou] perte d'appétit)                                   |  | *                 |                         |
| <b>Pensées suicidaires ou envie de se faire mal</b> , symptômes de dépression ou changement inhabituel de l'humeur ou du comportement |  | *                 |                         |
| Rare  | <b>Troubles musculaires</b> (douleur musculaire inexplicable 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

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de votre traitement par DIVALPROEX, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez le médicament à température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C, dans des contenants hermétiques et opaques.

**Conservez toujours DIVALPROEX hors de la portée des enfants.**

**Déclaration des effets secondaires**

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

**Trois façons de signaler ces effets :**

- En ligne à [MedEffet](#);
- Par téléphone au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur 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

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont accessibles sur le site Web de [MedEffet](#).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge 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**

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut obtenir la présente notice ainsi que la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé en communiquant Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, [www.prodqc.ca](http://www.prodqc.ca) ou [info@prodqc.ca](mailto:info@prodqc.ca).

La présente notice a été préparée par Pro Doc Ltée, Laval (Québec) H7L 3W9.

Dernière révision : 23 août, 2016