

MONOGRAPHIE

^{Pr}**MYL-DIVALPROEX**

Divalproex de sodium

Comprimés à libération retardée

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

USP

Anticonvulsivant

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

Date de révision :
Le 08 septembre, 2016

Numéro de contrôle: 197330

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS SECONDAIRES	24
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	33
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	43
SURDOSAGE.....	47
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	47
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	51
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	51
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	53
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	53
ÉTUDES CLINIQUES	54
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	56
TOXICOLOGIE	57
RÉFÉRENCES	61
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	67

PrMyl-Divalproex

divalproex de sodium

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération retardée dosés à 125 mg, 250 mg et 500 mg	Amidon pré-gélatinisé, povidone, dioxyde de silicium colloïdal, talc, huile de ricin hydrogénée, lactose monohydraté, hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane, triacétylglycérol, acide méthacrylique, acrylate d'éthyle, laurylsulfate de sodium, mono-oléate de polyéthylène sorbitane, méthacrylate de méthyle, citrate triéthylique, saveur de vanille et AD&C rouge n° 40 (125 mg), AD&C jaune n° 6 (250 mg), D&C rouge n° 30 et AD&C bleu n° 2 (500 mg) (500 mg). <i>Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES PÔSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

Myl-Divalproex (divalproex de sodium) en comprimé à libération retardée 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, le divalproex de sodium peut agir chez le sujet atteint de plusieurs variétés d'épilepsie, incluant l'absence et l'épilepsie tonico-clonique.

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

Manie aiguë

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

L'efficacité et l'innocuité de Myl-Divalproex 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.

Myl-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 l'hépatotoxicité (dysfonctionnement hépatique) grave ou mortelle.

Gériatrie (≥ 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, Gériatrie (≥65 ans), POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie chez les patients âgés** et **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie.**

Pédiatrie (< 18 ans) :

Si l'on doit administrer du divalproex de sodium à des enfants de deux ans ou moins, 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 deux 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 les moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Myl-Divalproex (divalproex de sodium) en comprimé à libération retardée est contre-indiqué :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- **Hépatotoxicité** : Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant 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 et les personnes qui souffrent de troubles métaboliques congénitaux, d'une épilepsie grave accompagnée de déficience intellectuelle ou d'une encéphalopathie organique peuvent être plus susceptibles que les autres. L'expérience a montré que les risques d'hépatotoxicité mortelle étaient considérablement plus grands chez les enfants de moins de deux ans, surtout chez ceux qui recevaient plusieurs anticonvulsivants. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle**.
- **Tératogénicité** : 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. Cela est particulièrement important si on envisage de prescrire du divalproex de sodium pour traiter une maladie qui n'est généralement pas associée à une lésion permanente ou à la mort. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception pendant le traitement par du divalproex de sodium. Le divalproex de sodium ne doit être administré durant la grossesse que si les autres médicaments n'ont pas réussi à maîtriser les symptômes ou s'il est vraiment contre-indiqué de les administrer pendant la grossesse. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes en âge de procréer et Femmes enceintes**.
- **Maladies mitochondriales** : Il existe un risque accru d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et entraînant la mort chez les patients présentant un syndrome neurométabolique héréditaire dû à une mutation du gène de la polymérase gamma (POLG) de l'ADN mitochondriale (p. ex., syndrome d'Alpers-Huttenlocher). Le divalproex de sodium 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, le divalproex de sodium ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué. Pendant le traitement par du divalproex de sodium, ce groupe d'enfants plus âgés doit faire l'objet d'une surveillance étroite au moyen d'évaluations cliniques et de dosages sériques des enzymes hépatiques réalisés périodiquement, afin de détecter la présence d'une atteinte hépatique aiguë. Le dépistage de la mutation du gène POLG doit être effectué conformément à la pratique clinique actuelle. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Maladies mitochondriales**.
- **Pancréatite** : On a signalé des cas de pancréatite, pouvant mettre la vie du patient en danger, autant chez des enfants que chez des adultes recevant du divalproex de sodium. Certains de ces cas ont été décrits comme des cas de pancréatite hémorragique dont l'évolution était rapide, des premiers

symptômes à la mort. Il faut prévenir les patients et leurs tuteurs que les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et (ou) l'anorexie peuvent être des symptômes de pancréatite qui demandent une évaluation médicale immédiate. S'il y a diagnostic de pancréatite, il faut normalement cesser l'utilisation du divalproex de sodium. Il est recommandé d'entreprendre un autre traitement contre l'affection sous-jacente, compte tenu des données cliniques. Certains cas sont apparus peu de temps après le début du traitement, alors que d'autres sont survenus après plusieurs années d'utilisation. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Pancréatite.**

Généralités

Interaction avec les carbapénems

Les carbapénems (l'ertapémène, l'imipénème, le méropénème, le doripénème) peuvent réduire les concentrations sériques d'acide valproïque à des niveaux n'atteignant pas le seuil thérapeutique. Ceci se traduit par une perte de la maîtrise des crises chez les patients épileptiques ou par une perte d'efficacité chez les non-épileptiques. Dans certains cas de co-administration chez des patients épileptiques, on a fait état de crises convulsives perthérapeutiques. Il peut s'avérer insuffisant d'augmenter la dose d'acide valproïque pour contrer cette interaction. Si la co-administration est essentielle, on doit surveiller quotidiennement les concentrations sériques d'acide valproïque après l'instauration du traitement par les carbapénems. Si les concentrations sériques d'acide valproïque chutent de façon significative ou s'il y a détérioration de la maîtrise des crises, il serait approprié d'envisager un traitement antibactérien ou anticonvulsivant alternatif. 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 lorsqu'on interprète les résultats des mesures régulières de la charge virale chez les patients infectés par le VIH qui reçoivent du valproate ou lorsqu'on fait le suivi clinique des patients infectés par le CMV.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de toxicité à long terme réalisées chez l'animal indiquent que l'acide valproïque a un faible effet carcinogène ou « activateur » chez le rat et la souris. La signification de ces résultats

chez l'humain demeure inconnue à l'heure actuelle. Voir **TOXICOLOGIE**, **Mutagénicité** et **Carcinogénicité**.

Système endocrinien/métabolisme

Anomalies du cycle de l'urée

L'emploi de Myl-Divalproex 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 Myl-Divalproex, il convient de s'assurer que les patients suivants ne présentent pas ces anomalies :

- Patients présentant des antécédents d'encéphalopathie ou de coma inexpliqués, d'encéphalopathie associée à la charge protéique, d'encéphalopathie liée à la grossesse ou au postpartum, un retard mental inexpliqué ou des antécédents d'élévation des taux plasmatiques d'ammoniaque ou de glutamine;
- 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 (BUN), 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 de ces anomalies. Les patients qui, au cours d'un traitement par Myl-Divalproex, présentent des symptômes d'encéphalopathie hyperammonémique inexpliquée doivent être traités sans délai (ce qui comprend l'arrêt du traitement par Myl-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/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.

On devrait aussi envisager la possibilité d'une hyperammoniémie chez les patients qui présentent une hypothermie. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hypothermie**. Si cette valeur a augmenté, le traitement par Myl-Divalproex doit être interrompu. Il faut ensuite prendre les mesures qui s'imposent pour traiter l'hyperammoniémie, et faire subir au patient des épreuves visant à déterminer la présence d'anomalies sous-jacentes du cycle de l'urée. Voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Anomalies du cycle de l'urée et Hyperammoniémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate**.

L'élévation asymptotique 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 Myl-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 pris seul. Les symptômes cliniques de l'encéphalopathie hyperammonémique comprennent souvent des altérations du niveau de conscience et (ou) de la fonction cognitive accompagnées de léthargie ou de vomissements. L'hypothermie peut également être une manifestation d'hyperammoniémie. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hypothermie**. Dans la plupart des cas, les signes et les symptômes ont diminué à l'arrêt de l'administration de l'un ou l'autre médicament. Cet effet secondaire n'est pas attribuable à une interaction pharmacocinétique.

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

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

Hypothermie

L'hypothermie, définie comme une chute involontaire de la température corporelle à <35°C (95°F), a été signalée en association avec le divalproex de sodium, si bien en conjonction avec qu'en absence d'hyperammoniémie. Cette réaction indésirable peut également se manifester chez des patients qui utilisent le topiramate en concomitance avec le divalproex de sodium après

l'instauration d'un traitement par le topiramate ou après l'augmentation de la dose quotidienne de topiramate. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/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 la présence de diverses anomalies sur le plan clinique, notamment la léthargie, la confusion, le coma, et une altération significative d'autres systèmes organiques vitaux, tels que les systèmes cardiovasculaire et respiratoire. La prise en charge et l'évaluation clinique devraient comprendre un examen des concentrations sanguines d'ammoniac. Chez les patients qui développent une hypothermie, on devrait envisager l'abandon du traitement par le divalproex de sodium. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hyperammoniémie et Hyperammoniémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate**.

Hématologie

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 des plaquettes 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 des plaquettes et à la détermination des paramètres de la coagulation chez les patients qui reçoivent Myl-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, Hématologie, Effets secondaires liés à la dose : Thrombocytopénie**.

Effets secondaires liés à la dose : Thrombocytopénie

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

pouvant résulter de l'administration de doses plus élevées par rapport au risque d'une augmentation de la fréquence des effets secondaires.

De plus, les résultats d'une étude croisée avec les comprimés de divalproex de sodium à libération prolongée menée chez 44 patients épileptiques ont révélé que la fréquence de thrombocytopénie légère (numération plaquettaire entre 100 et 150 x 10⁹/L) causée par le traitement était significativement plus élevée après 12 semaines de traitement avec les comprimés de divalproex de sodium à libération prolongée qu'après une même période de traitement avec les comprimés de divalproex de sodium (7 cas de numération plaquettaire faible vs 3 cas, respectivement).

Foie/voies biliaires/pancréas

Hépatotoxicité grave ou mortelle

Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant 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 lorsqu'on administre Myl-Divalproex à des patients ayant des antécédents d'affections hépatiques. Les patients prenant plusieurs anticonvulsivants, les enfants et les personnes qui souffrent de troubles métaboliques congénitaux, d'une épilepsie grave accompagnée de déficience intellectuelle ou d'une encéphalopathie organique peuvent être plus susceptibles que les autres.

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

Si l'on doit administrer Myl-Divalproex à des enfants de deux ans ou moins dans le traitement de l'épilepsie, il faut faire preuve d'une très grande prudence et utiliser le produit seul. 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 aspécifiques 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 Myl-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 plasmatiques 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 Myl-Divalproex. Il importe d'ajuster constamment la posologie de façon à ce 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 secondaires (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 secondaires. Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

Maladies mitochondriales

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

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

l'évaluation diagnostique de telles maladies. Les mutations A467T et W748S sont présentes chez environ les deux tiers des patients présentant un trouble associé à la transmission autosomique récessive du gène POLG.

Chez les enfants âgés de plus de 2 ans qui présentent des signes cliniques évoquant une maladie mitochondriale héréditaire, par le divalproex de sodium ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué. Pendant le traitement par le divalproex de sodium, 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 le divalproex de sodium et prescrire un autre traitement. Cette mesure ne suffit cependant pas toujours à interrompre l'évolution de l'insuffisance hépatique. Voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Pancréatite

On a signalé des cas de pancréatite, pouvant mettre la vie du patient en danger, autant chez des enfants que chez des adultes recevant Myl-Divalproex. Certains de ces cas ont été décrits comme des cas de pancréatite hémorragique dont l'évolution était rapide, des premiers symptômes à la mort. Certains cas sont apparus peu de temps après le début du traitement, alors que d'autres sont survenus après plusieurs années d'utilisation. Le taux établi à partir des cas signalés est supérieur à celui auquel on s'attend dans la population en général; il y a également eu des cas de récurrence de la pancréatite après réintroduction 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 demandent une évaluation médicale immédiate. S'il y a diagnostic de pancréatite, il faut normalement cesser l'utilisation de Myl-Divalproex. Il est recommandé d'entreprendre un autre traitement contre l'affection sous-jacente, compte tenu des données cliniques.

Effets musculaires /rhabdomyolyse

Indépendamment du syndrome neuroleptique malin, de rares cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients traités par le divalproex de sodium. Certains des cas ont entraîné une insuffisance rénale ou se sont soldés par un décès.

On doit surveiller étroitement les patients pour tout signe de douleur musculaire, sensibilité au toucher ou faiblesse, surtout si accompagné de malaise, de fièvre ou d'urines foncées (couleur du thé). Les taux sanguins de créatine phosphokinase (CPK) doivent être évalués chez les patients manifestant ces symptômes et on doit mettre fin au traitement par Myl-Divalproex si les taux de CPK sont élevés de façon marquée ou si le patient présente des signes et symptômes de rhabdomyolyse.

On doit faire preuve de prudence lorsque l'on prescrit Myl-Divalproex à des patients qui sont prédisposés ou qui présentent des facteurs de risque, y compris : antécédents de troubles musculaires comme un déficit en CPT II (déficit en carnitine palmitoyltransférase II); hypothyroïdisme non maîtrisé; insuffisance hépatique ou rénale; médicaments concomitants connus comme étant associés à la rhabdomyolyse (p.ex. statines, antipsychotiques, diurétiques, certains antidépresseurs).

Système nerveux

Atrophie du cerveau

Après la commercialisation du produit, on a signalé des cas d'atrophie cérébrale et cérébelleuse réversible et irréversible accompagnée de symptômes neurologiques, chez des enfants, des adultes et des personnes âgées recevant un traitement par le valproate. On a également constaté qu'il y avait une relation temporelle entre le traitement par le valproate et l'apparition de l'atrophie cérébrale et des signes et symptômes qui y sont associés. Dans certains cas, les symptômes ont disparu après l'abandon du traitement par le valproate, mais les patients se sont rétablis avec des séquelles permanentes. Voir **EFFETS SECONDAIRES**. Il faut surveiller régulièrement les fonctions cognitives et motrices des patients sous valproate et cesser l'administration du médicament aux premiers signes apparents ou manifestes d'atrophie du cerveau.

Troubles neurologiques chez les enfants ayant été exposés au valproate *in utero*

On a également signalé des cas d'atrophie cérébelleuse accompagnée de divers types de problèmes neurologiques, y compris un retard de développement, des troubles psychomoteurs et une diminution du quotient intellectuel (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 occupations dangereuses

Myl-Divalproex peut entraîner une dépression du système nerveux central, 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 occupations telles que la conduite d'une automobile et la manœuvre de machines dangereuses avant d'être bien sûrs que le médicament n'entraîne pas de somnolence.

Psychiatrie

Comportement et idéation suicidaires

On a signalé de l'idéation et un comportement suicidaires chez certains patients traités pour diverses indications par des antiépileptiques.

Tous les patients traités par des antiépileptiques, sans égard à l'indication, devraient être suivis de près pour déceler tout signe d'idéation ou de comportement suicidaires, après quoi un traitement adéquat devrait être instauré. On doit aviser les patients (et les tuteurs des patients) de consulter leur médecin ou un autre professionnel de la santé si des signes d'idéation ou de comportement suicidaires devaient se manifester.

Une méta-analyse des essais randomisés contrôlés par placebo menée par la FDA, dans laquelle les médicaments antiépileptiques étaient utilisés pour diverses indications, a démontré un risque légèrement plus élevé d'idéation et de comportement suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. Le mécanisme derrière ce risque n'a pas été élucidé.

Les 43 892 patients traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo étaient inclus dans la méta-analyse. Environ 75 % des patients participant à ces essais cliniques étaient traités pour des indications autres que l'épilepsie et, pour la majorité des indications non-épileptiques, le traitement (antiépileptique ou placebo) était administré en monothérapie. Les patients épileptiques représentaient environ 25 % du nombre total des patients traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo et, pour la majorité des patients épileptiques, le traitement (antiépileptique ou placebo) était administré en tant que thérapie d'appoint (adjuvant) à d'autres agents antiépileptiques (c.-à-d., les patients dans les deux bras de traitement recevaient un ou plusieurs médicaments antiépileptiques). Donc, le risque légèrement accru d'idéation et de comportement suicidaires rapporté dans la méta-analyse (0,43 % pour les patients sous antiépileptiques par rapport à 0,24 % pour les patients sous placebo) repose largement sur les patients recevant le traitement en monothérapie (antiépileptique ou placebo) pour des indications non épileptiques. La conception de l'étude ne permet pas d'estimer le risque d'idéation et de comportement suicidaires pour les patients souffrant d'épilepsie qui prennent des antiépileptiques, en raison du fait que cette population de patients était minoritaire dans l'étude et que la comparaison médicament-placebo dans cette population de patients est confondue par la présence de traitements adjuvants d'antiépileptiques dans les deux bras à l'étude.

Troubles du comportement

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

Peau

Réactions cutanées graves

Il faut réduire la dose de lamotrigine lorsqu'on l'administre en concomitance avec Myl-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 du 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 le divalproex de sodium chez la femme en âge de procréer ne doit être envisagé qu'après avoir discuté avec la patiente des risques possibles du traitement et de les avoir clairement évalués par rapport aux bienfaits potentiels. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).

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

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

Femmes enceintes

Myl-Divalproex peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Comparativement à certains autres antiépileptiques, l'emploi Myl-Divalproex 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 Myl-Divalproex durant la grossesse peut être dangereuse pour le fœtus. Les femmes à qui on a décidé de prescrire Myl-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 Myl-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 Myl-Divalproex, à moins que les autres médicaments n'aient pas réussi à maîtriser adéquatement les symptômes ou qu'il soit vraiment contre-indiqué de les administrer pendant la grossesse. Chez ces femmes, il faut sopeser soigneusement les bienfaits du traitement par Myl-Divalproex aux risques possibles de malformation et d'autres anomalies du fœtus durant la grossesse.

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

La femme en âge de procréer a 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 Myl-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 de routine chez les femmes enceintes qui reçoivent Myl-Divalproex.

Registre des grossesses

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

Malformations congénitales

De nombreux rapports de la littérature clinique indiquent que la prise d'antiépileptiques durant la grossesse entraîne une élévation du taux de malformations chez la progéniture. En effet, la fréquence de ces anomalies dans la population en général est de 2 % environ, tandis qu'elle double ou triple chez les nourrissons de mères épileptiques traitées. Les malformations du coeur, 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 Myl-Divalproex en monothérapie durant le premier trimestre de la grossesse. Selon les données du registre des grossesses et la United States Centers for Disease Control (CDC), on estime que le risque pour les femmes exposées au valproate de mettre au monde des enfants présentant une spina bifida, un bec-de-lièvre, des malformations du tube neural et un hypospadias est de 1 à 2 % environ, alors que le risque de spina bifida dans la population en général est de 0,06 à 0,07 % environ.

Dans le cadre d'une étude réalisée à l'aide des données du registre des grossesses de la NAAED, on a observé 16 cas de malformations importantes après exposition prénatale au valproate chez les nouveau-nés de 149 femmes inscrites au registre qui avaient pris du valproate durant leur grossesse. Trois des 16 cas présentaient des malformations du tube neural; les autres cas comprenaient des anomalies craniofaciales, des malformations cardiovasculaires et des malformations de gravité variable touchant différents appareils et systèmes de l'organisme. Le registre des grossesses de la NAAED indique un taux de malformations importantes de 10,7 % chez les nouveau-nés des mères ayant suivi une monothérapie par le valproate durant la grossesse (dose quotidienne moyenne : 1 000 mg; gamme posologique : de 500 à 2 000 mg/jour) et de 2,9 % chez 1 048 femmes épileptiques ayant reçu d'autres antiépileptiques. Ces données révèlent que le risque de malformations importantes après une exposition in utero au valproate est 4 fois plus élevé que celui de tout autre antiépileptique.

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

Risque de troubles neurologiques des suites d'une exposition *in utero*

Atrophie cérébrale

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

Retard du développement, diminution du QI, autisme et/ou troubles du spectre autistique

Après la commercialisation du produit, on a signalé des retards du développement, de l'autisme et/ou des troubles du spectre autistique chez la progéniture de femmes exposées au divalproex de sodium pendant la grossesse.

À la suite d'une exposition *in utero*, le valproate peut causer une diminution dose-dépendante du quotient intellectuel chez le nouveau-né. Des études épidémiologiques publiées ont indiqué que les enfants exposés au valproate *in utero* présentent un quotient intellectuel (QI) moins élevé que les enfants qui sont exposés *in utero* à d'autres antiépileptiques ou à aucun antiépileptique. Bien que toutes les études disponibles aient des limites méthodologiques, le poids de l'évidence soutient la conclusion que l'exposition *in utero* au divalproex de sodium puisse causer une diminution du quotient intellectuel chez les enfants.

Syndrome de retrait chez le nouveau-né

Un syndrome de retrait (tel que, tout particulièrement, agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, énervement, hyperkinésie, troubles de tonicité, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) pourrait survenir au cours des jours suivant la naissance chez les nouveau-nés dont la mère a pris du valproate au cours du dernier trimestre de sa grossesse.

Anomalies de la coagulation

Après la commercialisation, on a signalé des cas d'anomalies de la coagulation chez des patients de tous âges traités par le valproate, notamment une thrombocytopénie, de l'hypofibrinogénémie et/ou une baisse des autres facteurs de coagulation, ce qui peut entraîner des saignements et d'autres complications, particulièrement s'il s'agit d'une baisse des facteurs VII, VIII et XIII. Ces anomalies ne sont pas nécessairement proportionnelles à la dose. Certaines hémorragies

peuvent comprendre des saignements des muqueuses (p. ex., ménorragie, épistaxis, hématurie, méléna), une tendance aux ecchymoses, des hématomes des tissus mous, de l'hémarthrose et une hémorragie intracrânienne. Il faut faire preuve de prudence chez les patients prenant du valproate et des anticoagulants et en cas de blessure ou d'intervention chirurgicale, afin d'éviter les saignements menaçants pour la vie ou d'issue fatale. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique, Thrombocytopénie**.

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

Anomalies de la glande thyroïde

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

Potentiel tératogène chez l'animal

Des études réalisées sur des animaux ont démontré que l'acide valproïque a des effets tératogènes, voir **TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie**, et des études sur des femmes ont montré que le médicament traversait la barrière placentaire. On a observé une augmentation

de la fréquence des malformations ainsi qu'un retard de la croissance intra-utérine et la mort chez des souris, des rats, des lapins et des singes exposés au valproate avant la naissance. Les anomalies structurelles les plus communes chez les sujets animaux sont les malformations du squelette, mais on a aussi noté des troubles de la fermeture du tube neural chez des souris exposées à des concentrations de valproate de plus de 230 mcg/mL (2,3 fois la limite supérieure de la marge thérapeutique chez l'humain dans le traitement de l'épilepsie) dans le plasma maternel durant les périodes critiques du développement embryonnaire.

L'administration d'une dose orale de 200 mg/kg/jour ou plus (50 % ou plus de la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m²) à des rates gravides au cours de l'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 mcg/mL ou plus (3,4 fois ou plus la limite supérieure de la marge thérapeutique chez l'humain dans le traitement de l'épilepsie). On a signalé des troubles du comportement chez les petits de rates ayant reçu une dose de 200 mg/kg/jour pendant la plus grande partie de la gestation.

L'administration d'une dose orale de 350 mg/kg/jour (environ deux fois la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m²) 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/m²) durant l'organogenèse. Cette dose a donné des concentrations maximales de valproate d'environ 280 mcg/mL (2,8 fois la limite supérieure de la marge thérapeutique chez l'humain dans le traitement de l'épilepsie) dans le plasma maternel.

Femmes qui allaitent

Le divalproex de sodium passe dans le lait maternel. On a noté que la concentration dans le lait maternel pouvait atteindre de 1 à 10 % de la concentration plasmatique. En règle générale, la mère qui reçoit Myl-Divalproex 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 deux ans, surtout chez ceux qui souffraient des affections énumérées ci-dessus. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle**. Si l'on doit administrer Myl-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 deux 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, le divalproex de sodium 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 (≥ 65 ans)

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

L'innocuité et l'efficacité 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 divalproex de sodium et d'abandons du traitement par suite 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 d'apparition de déshydratation, de somnolence, d'infections urinaires et d'autres effets secondaires. Il faut songer à réduire la dose, voire même à interrompre l'administration de Myl-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 le Myl-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 (par ex., l'acide acétylsalicylique). Les mesures de la concentration plasmatique de valproate peuvent donc être trompeuses chez ces patients, puisque l'exposition au médicament peut en fait être plus importante que ne l'indiquent les dosages. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématologie, Thrombocytopénie et Interactions médicament-médicament, Tableau 2.**

Médicaments résidus

Il ya eu de rares rapports de résidus de médicaments dans les selles, dont certaines ont eu lieu dans le contexte de la diarrhée transitoire ou ceux présentant des troubles gastro-intestinaux anatomiques ou fonctionnelles avec raccourci le temps de transit (par exemple, iléostomie, colostomie, etc.) Il est recommandé que les patients atteints raccourci le temps de transit gastro-

intestinal sont seulement donné la formulation à libération immédiate de valproate. Niveaux de valproate de plasma doivent être vérifiés si un patient connaît des crises non contrôlées et / ou inattendus. Si cela est cliniquement indiqué, valproate de sodium doit être progressivement arrêté et un traitement alternatif considéré.

EFFETS SECONDAIRES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Épilepsie

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

La liste qui suit fait état des effets secondaires (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 :	Une thrombocytopénie et l'inhibition de la seconde phase de l'agrégation plaquettaire peuvent se manifester par la modification du temps de saignement, des pétéchies, des ecchymoses, des hématomes, une épistaxis et une hémorragie. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Hématologie</u>, Thrombocytopénie . Des cas de lymphocytose, de macrocytose et d'hypofibrinogénémie relatives ont été signalés. Des cas de leucopénie et d'éosinophilie ont également été observés, ainsi que des cas d'anémie, dont l'anémie macrocytaire avec ou sans carence en folates et l'anémie aplasique, des cas de pancytopénie, de suppression de moelle osseuse, d'agranulocytose et de porphyrie intermittente aiguë.
Troubles du système cardiaque :	Bradycardie.
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Des cas de perte auditive, réversible ou irréversible, ont été signalés. Aucun lien de causalité n'a pu néanmoins être établi. Une douleur auriculaire a également été signalée.

Troubles de l'appareil gastro-intestinal :

Les nausées, les vomissements et l'indigestion sont les effets secondaires le plus souvent signalés à l'instauration du traitement. Ces effets sont généralement passagers et requièrent rarement l'arrêt du traitement. Des cas de diarrhée, de crampes abdominales et de constipation, troubles des gencives (principalement hyperplasie gingivale) ont également été signalés.

L'administration de divalproex de sodium en comprimés à libération retardée pourrait réduire l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux chez certains patients. Des rapports de post-commercialisation ont fait état de la présence de comprimés à libération prolongée de divalproex de sodium 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.

Des cas de pancréatite aiguë, dont quelques-uns ont été mortels, ont été signalés en association avec le traitement par le divalproex de sodium. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Troubles d'ordre générale et affections au site d'administration :

OEdème des extrémités, fièvre et hypothermie.

Troubles du système hépatobiliaire :

Une faible élévation des taux de transaminases [p. ex., taux de sérum glutamo-oxaloacétique transaminase (SGOT) et de sérum glutamopyruvique transaminase (SGPT)] et des lactodéshydrogénases (LDH) est fréquente et semble être liée à la dose. Il est arrivé que les analyses de laboratoire révèlent également une élévation du taux sérique de bilirubine et que les tests de la fonction hépatique mettent en évidence des changements anormaux. Ces résultats peuvent être l'indication d'une hépatotoxicité potentiellement grave. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/Vésicule biliaire/Pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle**.

Troubles du système immunitaire

Réactions allergiques et anaphylaxie.

Infections et infestations :

Pneumonie et d'otite moyenne.

Investigations :	Résultats anormaux aux épreuves de la fonction thyroïdienne (y compris l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Populations particulières, Femmes enceintes, Anomalies de la glande thyroïde et INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire</u>).
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Hyperammoniémie, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système endocrinien et métabolisme, Hyperammoniémie</u> , hyponatrémie, carence en biotine /déficit en biotinidase et sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques (HAD). On a rapporté de rares cas de syndrome de Fanconi (dysfonctionnement des tubules proximaux des reins) survenant principalement chez les enfants. On a signalé des concentrations réduites de carnitine, bien qu'on n'ait pas déterminé la pertinence clinique. L'hyperglycinémie a été signalée avec une issue fatale chez un patient atteint d'hyperglycinémie sans cétose préexistante. On a également rapporté des cas d'anorexie avec perte de poids et des cas d'appétit accru avec gain de poids.
Troubles du système musculosquelettique et du tissu conjonctif :	<p>On a rapporté de la faiblesse, une rhabdomyolyse et des douleurs au niveau des os. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires/rhabdomyolyse).</p> <p>On a reçu des rapports de masse osseuse réduite, menant potentiellement à l'ostéoporose et à l'ostéopénie, pendant la thérapie à long terme avec certains anticonvulsivants, y compris le divalproex de sodium. Certaines études ont indiqué que les suppléments de calcium et de vitamine D pourraient être bénéfiques pour les patients qui sont sous traitement par le divalproex de sodium pour une période prolongée.</p> <p>On a rapporté de rares cas d'un syndrome semblable au lupus érythémateux.</p>
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes)	Syndrome myélodysplasique chez les adultes et les enfants (tous les enfants recevaient une monothérapie par le valproate). Chez certains adultes et (ou) enfants, on a noté que le syndrome myélodysplasique était réversible après l'arrêt du traitement par le valproate.

Troubles du système nerveux :

Des effets sédatifs ont été observés chez des patients ayant reçu du divalproex de sodium en monothérapie. Ces effets ont néanmoins été plus fréquents chez les patients qui suivaient un traitement d'association. La sédation disparaît habituellement avec la réduction de la dose des autres agents antiépileptiques.

Des hallucinations, une ataxie, des céphalées, un nystagmus, une diplopie, un astérisis, la présence de points dans le champ de vision, des tremblements (pouvant être liés à la dose), une confusion, une dysarthrie, des étourdissements, une hypoesthésie, des vertiges, troubles de la coordination, troubles de la mémoire, troubles cognitifs et parkinsonisme. De rares cas de coma ont été rapportés chez des patients ayant pris du divalproex de sodium en monothérapie ou en association avec du phénobarbital.

Une encéphalopathie, seule ou accompagnée de fièvre ou d'une hyperammoniémie, a été signalée sans qu'un dysfonctionnement hépatique ou un taux plasmatique de valproate inadéquat ait été confirmé. La plupart des patients se sont rétablis et leurs symptômes se sont nettement atténués avec l'arrêt du traitement.

Après la commercialisation du produit, on a signalé des cas d'atrophie cérébrale et cérébelleuse réversible et irréversible ayant une relation temporelle avec l'utilisation de produits à base de valproate. Dans certains cas, les patients se sont rétablis avec des séquelles permanentes. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Atrophie du cerveau**. Les cas d'atrophie cérébrale observés chez les enfants exposés in utero au valproate comprenaient divers types de problèmes neurologiques, dont un retard de développement et des troubles psychomoteurs. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**.

Troubles d'ordre psychiatrique :

Troubles émotifs, dépression, psychose, agressivité, hyperactivité psychomotrice, hostilité, agitation, troubles de l'attention, comportement anormal, troubles d'apprentissage et troubles du comportement. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie**.

Troubles des systèmes rénal et urinaire :

Énurésie, insuffisance rénale aiguë, néphrite tubulo-interstitielle et infection des voies urinaires.

Troubles des seins et du système reproductif : Des menstruations irrégulières, une aménorrhée secondaire, un gonflement des seins et une galactorrhée ont été signalés chez des patients ayant reçu du divalproex de sodium. Hyperandrogénisme (hirsutisme, virilisme, acné, alopecia, and/or androgen increased).

De rares cas de syndrome des ovaires polykystiques ont fait l'objet d'un signalement spontané. Aucun lien de causalité n'a pu être établi.

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : On a observé une alopécie (perte des cheveux) et des problèmes capillaires (tels que texture anormale des cheveux, changements de la couleur des cheveux, ou une pousse anormale des cheveux) passagers et/ou liés à la dose. De rares cas d'éruption cutanée, de photosensibilité, de prurit généralisé, d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de pétéchies ont été signalés.

De rares cas de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés. Parmi ces cas, un enfant de six mois prenant du divalproex de sodium et d'autres médicaments en concomitance est mort. Un autre cas de nécrolyse épidermique toxique mortel a été signalé. Il s'agissait d'un patient sidéen âgé de 35 ans polymédicamenté qui avait des antécédents de réactions médicamenteuses cutanées multiples.

Des réactions cutanées graves ont été signalées avec l'administration concomitante de lamotrigine et de divalproex de sodium. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.**

On a également rapporté une vasculite cutanée.

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires

à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Trouble bipolaire

L'incidence des effets secondaires 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 ainsi que 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 indésirables le plus fréquemment observés chez les 89 patients qui ont reçu du 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 indésirables le plus fréquemment observés chez les 634 patients qui ont reçu du 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 secondaires qui ont entraîné l'arrêt du traitement par le divalproex de sodium chez au moins 1 % des patients étaient les suivants : nausées (4 %), douleur abdominale (3 %), somnolence (2 %) et éruptions cutanées (2 %).

Dans le cadre des études rétrospectives de longue durée, les effets secondaires 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 huit 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 secondaires qui sont apparus en cours de traitement et qui ont été signalés par les patients 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 mg et 2 500 mg par jour).

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

Système, appareil ou organe /Manifestation	Divalproex de sodium n = 89 (%)	placebo n = 97 (%)
Appareil digestif		
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
Troubles d'ordre générale et anomalies au site d'administration		
Douleur	14,6	15,5
Asthénie	10,1	7,2
Blessures, empoisonnement et complications procédurales		
Blessure accidentelle	11,2	5,2
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Douleurs dorsales	5,6	6,2
Troubles du système nerveux		
Céphalées	21,3	30,9
Somnolence	19,1	12,4
Étourdissements	12,4	4,1
Tremblements	5,6	6,2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Pharyngite	6,7	9,3
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruptions cutanées	5,6	3,1

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

Les effets secondaires 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 d'ordre congénital, familial et Anomalie vasculaire.

maladies génétiques à gène identifié:

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Surdité, trouble de l'oreille, douleur dans les oreilles, acouphènes, vertiges.
Troubles oculaires :	Vision anormale, amblyopie, conjonctivite, diplopie, sécheresse oculaire, douleur oculaire.
Troubles gastro-intestinaux :	Incontinence fécale, flatulence, gastroentérite, glossite.
Troubles d'ordre générale et anomalies au site d'administration :	Démarche anormale, douleur thoracique, frissons, frissons avec fièvre, kyste, œdème, fièvre, furonculose, abcès parodontal, œdème périphérique.
Infections et infestations:	Infection, rhinite.
Troubles du métabolisme et troubles nutritionnels :	Anorexie.
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :	Arthralgie, arthrose, crampes dans les jambes, douleur au cou, rigidité au niveau du cou, contractions musculaires.
Troubles du système nerveux :	Ataxie, dysarthrie, hypertonie, hypokinésie, paresthésie, reflexes accrus, dyskinésie tardive.
Troubles psychiatriques :	R�ves anormaux, agitation, réaction catatonique, confusion, dépression, hallucinations, insomnie, anomalies de la pensée.
Troubles rénaux et urinaires :	Dysurie, incontinence urinaire.
Troubles des seins et du système de reproduction :	Dysménorrhée.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:	Dyspnée.
Troubles de la peau et des	Alopécie, lupus érythémateux chronique, peau sèche, éruption

tissus sous-cutanés : maculopapulaire, séborrhée.

Troubles vasculaires : Ecchymoses, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, vasodilatation.

Effets secondaires chez les patients âgés

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

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. 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 de glucuronyltransférases (comme 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 le 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.

Par contraste, on s'attend 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 β -oxydation.

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

Étant donné que le divalproex de sodium 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 d'ailleurs pas l'être, puisque l'on signale continuellement l'apparition de nouvelles interactions. Veuillez noter que les médicaments peuvent être classés par nom, famille ou classe pharmacologique. Il est recommandé de lire la section en entier.

Tableau 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 chez des enfants (n = 6) a fait état d'une baisse de la liaison aux protéines et d'une inhibition du métabolisme du valproate. La fraction libre de valproate était quatre fois supérieure en présence d'acide acétylsalicylique par comparaison à l'emploi du divalproex de sodium seul. Le taux de métabolites excrétés par suite de la bêta-oxydation (2-en VPA, 3-hydroxy-VPA et 3-kéto-VPA) est passé de 25 % lorsque 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 du divalproex de sodium en même temps que des médicaments qui modifient la coagulation (par ex., acide acétylsalicylique et warfarine). Voir EFFETS SECONDAIRES .
Alcool	T	Aucune interaction pharmacocinétique	Le divalproex de sodium peut potentialiser l'effet dépressur de l'alcool sur le SNC.
Amitriptyline et nortriptyline	ÉC	En général : ↓ amitriptyline ↓ nortriptyline Rarement : ↑ amitriptyline ↑ nortriptyline	À la suite de l'administration d'une dose unique d'amitriptyline (50 mg) par voie orale à quinze volontaires sains (10 hommes et 5 femmes) recevant déjà du divalproex de sodium (500 mg deux fois par jour), la clairance plasmatique de l'amitriptyline a baissé de 21 % et la clairance nette de la nortriptyline, de 34 %. Des rapports de postcommercialisation portant sur l'utilisation concomitante du divalproex de sodium et de l'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.
Antiacides	ÉC	↔ valproate	Une étude portant sur l'administration concomitante de divalproex de sodium (500 mg) et d'antiacides d'usage courant (Maalox, Trisogel et Titalac TM à des doses de 160 mEq) n'a fait état d'aucun effet sur le degré d'absorption du divalproex de sodium.
Autres :			Lorsqu'ils sont administrés avec du divalproex de sodium, les

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
Antipsychotiques, Inhibiteurs de la monoamine oxydase de la monoamine-oxydase (IMAO) et antidépresseurs tricycliques			antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques et les IMAO favorisent la dépression du SNC et risquent d'abaisser le seuil épiléptogène. Il peut être nécessaire de procéder à des ajustements de la posologie afin de maîtriser l'épilepsie.
Benzodiazépines			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 Tableau 1. Diazépam et Lorazépam.
Carbamazépine / Carbamazépine-10,11-époxyde	ÉC	↓ CBZ ↑ CBZ-E ↓ valproate	L'administration concomitante de carbamazépine et du divalproex de sodium peut abaisser les concentrations plasmatiques et la demi-vie du valproate en raison d'une augmentation du métabolisme provoquée par l'activité des enzymes microsomaux hépatiques. La surveillance des concentrations plasmatiques est recommandée lorsqu'on amorce ou interrompt l'administration de l'un ou de l'autre de ces deux médicaments. Les modifications de la concentration plasmatique du métabolite carbamazépine-10,11-époxyde (CBZ-E) ne peuvent cependant pas être décelées par le dosage plasmatique standard de la carbamazépine. Chez des patients épileptiques, l'administration concomitante de divalproex de sodium et de carbamazépine a fait diminuer de 17 % les concentrations plasmatiques de la carbamazépine, tandis qu'elle a fait augmenter de 45 % celles du métabolite carbamazépine-10,11-époxyde.
Antibiotiques de la 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

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
			diminue. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interaction avec les antibiotiques de la famille des carbapénems.
Chlorpromazine	ÉC	↑ valproate	Dans le cadre d'une étude où des patients schizophrènes prenant déjà du divalproex de sodium (200 mg deux fois par jour) 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 du divalproex de sodium, on doit surveiller les concentrations plasmatiques d'acide valproïque lorsqu'on entreprend ou interrompt le traitement par la cimétidine ou qu'on en augmente ou diminue la posologie. La dose du divalproex de sodium doit être ajustée en conséquence.
Clonazépam	T	Aucune interaction pharmacocinétique	L'administration concomitante de divalproex de sodium 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 le divalproex 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 1600 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. On doit vérifier la survenue de modifications dans les concentrations plasmatiques du divalproex de sodium et de l'éthosuximide chez les patients recevant ces deux médicaments, surtout s'ils les prennent en concomitance avec d'autres anticonvulsivants.

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
Felbamate	ÉC	↑ valproate	Dans le cadre d'une étude où des patients épileptiques (n = 10) ont reçu 1200 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 mcg/mL) par comparaison au divalproex de sodium employé seul. Lorsque l'on a augmenté la dose de felbamate à 2400 mg/jour, la concentration maximale moyenne du divalproex de sodium est passée à 133 mcg/mL (augmentation supplémentaire de 16 %). L'instauration d'un traitement par le felbamate peut commander une diminution de la posologie du valproate. L'emploi concomitant de felbamate et de divalproex de sodium peut nécessiter des doses plus faibles de divalproex de sodium.
Halopéridol	ÉC	↔ valproate	Dans le cadre d'une étude où des patients schizophrènes prenant déjà du divalproex de sodium (200 mg deux fois par jour) ont reçu de 6 à 10 mg/jour d'halopéridol, aucune modification significative des concentrations plasmatiques minimales du valproate n'a été signalée.

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
Lamotrigine	ÉC	↑ lamotrigine ↓ valproate	<p>On a évalué l'effet du divalproex de sodium sur la lamotrigine chez six hommes en bonne santé. Chaque sujet a reçu, d'une part, une dose unique de lamotrigine seule par voie orale, et, d'autre part, une dose unique de lamotrigine par voie orale et six doses de 200 mg de divalproex de sodium (une dose toutes les huit heures, la première dose d 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 heures à 48,3 heures ($p < 0,005$). La clairance rénale de la lamotrigine est demeurée inchangée. Dans une étude de la lamotrigine à l'état d'équilibre chez dix sujets volontaires en bonne santé, la demi-vie d'élimination de la lamotrigine est passée de 26 heures à 70 heures (augmentation de 165 %) lorsque le médicament était administré en concomitance avec du 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 plasmatique de la lamotrigine. Dans le cadre d'une étude ouverte, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la lamotrigine était de 14 heures chez les patients qui recevaient des antiépileptiques inducteurs d'enzymes (par ex., carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital ou primidone), par comparaison à 30 heures chez ceux qui recevaient le 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 de divalproex de sodium chez un patient recevant de la lamotrigine en concomitance avec un antiépileptique inducteur d'enzymes, les concentrations plasmatiques de la lamotrigine risquent de diminuer. On doit surveiller de près l'état des patients recevant une polythérapie antiépileptique si l'on ajoute un médicament à leur traitement, ou si l'on 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>

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
Lithium	ÉC	↔ lithium	<p>Dans le cadre d'une étude croisée de doses multiples, comparative avec placebo, à double insu portant sur seize 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 C_{max} du valproate. Le T_{max}, 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 deux fois par jour) et de carbonate de lithium (300 mg trois fois par jour) 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 deux fois par jour) et de lorazépam (1 mg deux fois par jour) 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 Depakote ER® (comprimés à libération prolongée de divalproex de sodium), une fois par jour, n'a pas modifié la C_{max} ni la demi-vie d'élimination de l'olanzapine. Cependant, l'ASC de l'olanzapine a été de 35 % inférieure en présence de Depakote ER® (comprimés à libération prolongée de divalproex de sodium). 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 responsables d'une induction enzymatique abaisseraient de façon significative les concentrations plasmatiques de ces préparations d'hormones stéroïdes, ce qui donnerait lieu à une ovulation. Il est cependant possible que d'autres mécanismes sans lien avec l'induction enzymatique soient responsables de l'échec de la contraception orale. Le divalproex de sodium n'entraînant pas de forte induction enzymatique, on ne s'attend pas qu'il soit responsable d'une diminution des concentrations d'hormones stéroïdes. Néanmoins, les données cliniques portant sur l'interaction entre le divalproex de sodium et les contraceptifs oraux sont rares.</p>

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
			L'administration d'une dose unique d'éthinylœstradiol (50 mcg)/lévonorgestrel (250 mcg) à six femmes recevant du divalproex de sodium (200 mg deux fois par jour) depuis deux mois n'a laissé entrevoir aucune interaction pharmacocinétique.
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 deux fois par jour 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 plasmatiques des barbituriques ou de valproate. Il faut donc suivre de près les patients traités concurremment avec des barbituriques pour déceler tout signe d'intoxication neurologique, mesurer les concentrations plasmatiques des barbituriques si cela est possible et en réduire la posologie au besoin.</p>
Phénytoïne	ÉC	↑ phénytoïne	<p>Le valproate déplace la phénytoïne de ses sites de liaison à l'albumine plasmatique et en inhibe le métabolisme hépatique. L'administration concomitante de divalproex de sodium (400 mg trois fois par jour) 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 divalproex de sodium. 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 valproate et phénytoïne. Il y a donc lieu d'ajuster la posologie de la phénytoïne selon l'état clinique du patient.</p>
Primidone	T	↑ phénobarbital	La primidone est transformée en un barbiturique (phénobarbital). Ainsi, en présence de divalproex de sodium, elle peut causer une interaction semblable ou identique à celle du phénobarbital.
Quétiapine			L'administration concomitante de valproate et de quétiapine peut accroître le risque de neutropénie/leucopénie.
Rifampine	ÉC	↓ valproate	Dans le cadre d'une étude où les patients ont reçu une dose unique de valproate (7 mg/kg) 36 heures après un traitement comportant la prise de rifampine durant cinq soirs (600 mg/jour),

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
			la clairance orale du valproate a augmenté de 40 %. L'emploi concomitant de rifampine et de valproate peut nécessiter un ajustement de la posologie du valproate.
Ritonavir	É	↓ valproate	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.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	É	↑ valproate	Il semble que les ISRS inhibent le métabolisme du valproate, ce qui donne lieu à des concentrations anormalement élevées de valproate.
Tolbutamide	T	↑ tolbutamide	D'après les résultats d'expériences <i>in vitro</i> , la fraction libre de tolbutamide est passée de 20 à 50 % lorsque ce médicament a été ajouté aux échantillons de plasma provenant de patients traités par le valproate. On ignore la portée clinique de ce déplacement.
Topiramate	ÉC	Effet inconnu	<p><u>Hyperammoniémie</u> L'administration concomitante de divalproex de sodium et de topiramate a été associée à une hyperammoniémie accompagnée ou non d'une encéphalopathie. Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Anomalies du cycle de l'urée, Hyperammoniémie et Hyperammoniémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate.</p> <p><u>Hypothermie</u> L'administration concomitante de topiramate et de divalproex de sodium a également été associée à l'hypothermie chez les patients qui avaient bien toléré l'un ou l'autre des médicaments en monothérapie. Les taux d'ammoniac dans le sang devraient être mesurés chez les patients ayant présenté une hypothermie. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypothermie.</p>
Warfarine	T	Effet inconnu	<p>Dans le cadre d'une étude <i>in vitro</i>, le valproate a fait augmenter la fraction libre de la warfarine d'un taux pouvant atteindre 32,6 %. On ignore la signification clinique de ce phénomène; cependant, il faut surveiller les épreuves de la coagulation lorsque l'on instaure un traitement par le divalproex de sodium chez les patients recevant des anticoagulants.</p> <p>Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre du divalproex de sodium en même temps que des médicaments qui modifient la coagulation. Voir EFFETS SECONDAIRES.</p>
Zidovudine	ÉC	↑ zidovudine	Chez six patients infectés par le VIH, la clairance de la zidovudine (100 mg toutes les huit heures) a chuté de 38 %

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
			suivant l'administration de divalproex de sodium (250 ou 500 mg toutes les huit heures); la demi-vie de la zidovudine est demeurée inchangée.

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

Interactions médicament-aliment

Le fait de prendre Myl-Divalproex par voie orale 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 occupations 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 posologie du 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 (par ex., carbamazépine) ou d'autres médicaments qui interagissent avec le valproate, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques 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 d'apparition de déshydratation, de somnolence, d'infections urinaires et d'autres effets secondaires. Il faut songer à réduire la dose, voire même à interrompre l'administration de Myl-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 PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées (≥65 ans)**].

Effets secondaires liés à la dose

La fréquence des effets secondaires (particulièrement l'élévation du taux des enzymes hépatiques et la thrombocytopenie) peut augmenter avec la dose. La probabilité de thrombocytopenie semble s'accroître significativement à des concentrations de valproate total ≥ 110 mcg/mL chez la femme ou ≥ 135 mcg/mL chez l'homme Voir (**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Effets secondaires liés à la dose : Thrombocytopenie**). Par conséquent, il est

important d'évaluer les bienfaits thérapeutiques pouvant résulter de l'administration de doses plus élevées par rapport au risque d'une augmentation de la fréquence des effets secondaires.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Épilepsie

Myl-Divalproex (divalproex de sodium) en comprimé à libération retardée 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 (voir le **tableau 3**).

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

Poids		Dose quotidienne (mg)	Dose (mg) d'acide valproïque correspondante		
Kg	lb		Dose 1	Dose 2	Dose 3
10 – 24,9	22 – 54,9	250	125	0	125
25 – 39,9	55 – 87,9	500	250	0	250
40 – 59,9	88 – 131,9	750	250	250	250
60 – 74,9	132 – 164,9	1000	250	250	500
75 – 89,9	165 – 197,9	1250	500	250	500

Concentrations thérapeutiques

Aucune corrélation nette n'a encore été établie entre la dose quotidienne, la concentration plasmatique de valproate total et l'effet thérapeutique. Cependant, la concentration plasmatique thérapeutique chez la plupart des patients épileptiques se situe entre 50 et 100 mcg/mL (de 350 à 700 micromol/L), mais des concentrations plasmatiques inférieures ou supérieures à cet intervalle se sont montrées efficaces chez certains patients. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Passage de l'acide valproïque à Myl-Divalproex

Myl-Divalproex (divalproex de sodium) en comprimé à libération retardée se dissocie en ion valproate dans le tractus gastro-intestinal. L'absorption des comprimés de divalproex de sodium à libération retardée est uniforme et constante; elle est cependant retardée d'une heure par rapport à celle des capsules d'acide valproïque.

La biodisponibilité des comprimés de divalproex de sodium (Myl-Divalproex) à libération retardée est équivalente à celle des capsules d'acide valproïque.

Chez les patients qui recevaient de l'acide valproïque, le traitement par Myl-Divalproex 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 Myl-Divalproex, 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

Myl-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 mg/jour 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 plasmatiques de valproate se situant entre 50 mcg/mL et 125 mcg/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 telle que prescrite et éviter que cela ne se reproduise.

Administration

Myl-Divalproex peut être pris avec ou sans nourriture.

En cas d'irritation gastro-intestinale, l'ingestion du médicament avec des aliments 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 Myl-Divalproex en même temps que des aliments ne devrait pas causer de problème clinique dans le traitement de patients épileptiques.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison régional.

Le surdosage par le divalproex de sodium peut causer de la somnolence, hypotonie musculaire, hyporéflexie, myosis, fonction respiratoire affaiblie, hypotension, acidose métabolique, un bloc cardiaque, un coma profond et collapsus circulatoire/choc. Des cas d'hypertension intracrânienne liés à un œdème cérébral ont été signalés. Bien que le surdosage ait entraîné des décès, des patients chez qui les concentrations atteignaient jusqu'à 2120 mcg/mL se sont rétablis.

En raison de la présence d'un contenu de sodium dans les préparations de valproate formulations, une hypernatrémie peut se manifester en cas de surdose.

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 (EEG) montrait un ralentissement diffus, compatible avec l'état de conscience du sujet. Le rétablissement s'est fait sans incident.

En cas de surdosage, la fraction de médicament non liée aux protéines est élevée; l'hémodialyse seule ou l'hémodialyse accompagnée d'hémo perfusion peut permettre d'éliminer des quantités importantes du médicament. Les bienfaits du lavage gastrique ou des émétiques 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 par le 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 qu'avec précaution chez les sujets souffrant d'épilepsie.

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 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 plasmatique et l'effet thérapeutique. Dans l'épilepsie, la concentration plasmatique thérapeutique se situe probablement entre 50 et 100 mcg/mL (de 350 à 700 micromol/L) de valproate total, mais des concentrations plasmatiques 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 mcg/mL et 125 mcg/mL. La liaison du valproate aux protéines plasmatiques est un phénomène saturable et atteint un taux de 90 % à une concentration plasmatique de 50 mcg/mL et de 82 % à une concentration plasmatique de 125 mcg/mL.

Pharmacocinétique

Tableau 4 Résumé des paramètres pharmacocinétiques divalproex de sodium chez des sujets en bonne santé et à jeun

Dose unique	Posologie	N	Valeur moyenne (ÉT) des paramètres pharmacocinétiques					
			C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	ASC _∞ (mg.h/L)	CL (1/h)	V _d (L)
Divalproex de sodium	2 x 500 mg une fois par jour	28	93,9 (11,7)	4,0 (1,2)	15,2 (5,3)	1818 (345)	--	--

Absorption

Les pics plasmatiques de l'acide valproïque surviennent en trois à quatre 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 mcg/mL à 18,5 % à 130 mcg/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 (par ex., l'acide acétylsalicylique). Par ailleurs, il se peut que le valproate déplace certains médicaments liés aux protéines (par 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 bêta-oxydation mitochondriale; typiquement plus de 40 % de la dose est métabolisée par cette voie. Habituellement, moins de 15 à 20 % de la dose est éliminé par d'autres mécanismes oxydatifs. Moins de 3 % de la dose administrée est excrété 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 m² et de 11 L/1,73 m², respectivement. La clairance plasmatique et le volume de distribution moyens du valproate libre sont de 4,6 L/h/1,73 m² et de 92 L/1,73 m², respectivement. Ces estimations s'appliquent surtout aux patients qui 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 trois mois à dix 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 dix ans sont semblables à ceux 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 augmente de 44 %. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Sexe

Il n'y a aucune différence dans 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 par $1,73 \text{ m}^2$, respectivement).

Race

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

Insuffisance hépatique

Voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle** pour des renseignements concernant l'hépatotoxicité grave ou mortelle.

Insuffisance rénale

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

Polymorphisme génétique

On ne possède aucune donnée en matière de polymorphisme génétique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés Myl-Divalproex à libération retardée entre 15 °C et 30 °C (59 et 77 °F), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Myl-Divalproex en comprimé à libération retardée est formulé pour administration par voie orale et offre trois concentrations de divalproex de sodium : 125 mg, 250 mg et 500 mg.

Liste des ingrédients non-médicinaux

Myl-Divalproex en comprimé à libération retardée contient : amidon pré-gélatinisé, povidone, dioxyde de silicium colloïdal, talc, huile de ricin hydrogénée, lactose monohydraté, hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane, triacétylglycérol, acide méthacrylique, acrylate d'éthyle, laurylsulfate de sodium, mono-oléate de polyéthylène sorbitane, méthacrylate de méthyle, citrate triéthylique et parfum de vanille.

En outre, les différents comprimés contiennent les substances suivantes :

Comprimé à 125 mg : AC & C rouge n° 40

Comprimé à 250 mg : AD & C jaune n° 6

Comprimé à 500 mg : D&C rouge n° 30 et AD & C bleu n° 2

Encre Opacode noire : Laque, éthanol, alcool isopropylique, oxyde de fer, alcool butylique normal, propylène glycol et ammoniac à 28%

Présentation

Myl-Divalproex (comprimé à libération retardée de divalproex de sodium) se présente sous les formes suivantes :

Comprimé dosé à 125 mg – comprimé à enrobage entérosoluble de couleur rose-saumon, en forme de capsule, biconvexe, portant le code « DV125 » inscrit en noir sur un côté et aucune inscription sur l'autre;

Comprimé dosé à 250 mg - comprimé à enrobage entérosoluble de couleur pêche, en forme de capsule, biconvexe, portant le code « DV250 » inscrit en noir sur un côté et aucune inscription sur l'autre;

Comprimé dosé à 500 mg - comprimé à enrobage entérosoluble de couleur rose, en forme de capsule, biconvexe, portant le code « DV500 » inscrit en noir sur un côté et aucune inscription sur l'autre

Myl-Divalproex dosé à 125 mg est disponible en flacon de 100 comprimés.

Myl-Divalproex dosé à 250 mg et à 500 mg est disponible en flacons de 100 et de 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : divalproex de sodium

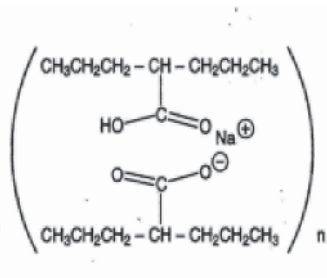
Noms de l'USAN : INN : valproate semisodium
BAN : semisodium valproate

Dénomination chimique : Propyle-2 pentanoate de sodium • acide propyle-2 pentanoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire :



Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le divalproex de sodium est un complexe stable de coordination entre des quantités équimolaires (1:1) de valproate sodique et d'acide valproïque formé au cours de la neutralisation partielle de l'acide valproïque à l'aide d'un demi-équivalent d'hydroxyde de sodium. Il s'agit d'une poudre blanche d'odeur caractéristique, très soluble dans de nombreux solvants organiques et dans les solutions alcalines aqueuses.

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude en aveugle, à répartition aléatoire, à dose unique de 125 mg (1 x comprimé de 125 mg) et de type croisé avec inversion de traitement a été menée auprès de volontaires adultes de sexe masculin en santé et à jeun auxquels on a administré une dose unique de 125 mg (1 comprimé x 125 mg) dans le but de comparer la bioéquivalence du divalproex de sodium en comprimé à libération retardée, USP dosé à 125 mg, à Epival® en comprimé entérosoluble dosé à 125 mg commercialisé par Abbott Laboratories Limited. Les données provenant des trente sujets ayant complété l'étude sont présentées ci-dessous :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Acide valproïque (1 x 125 mg) D'après des données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Divalproex de sodium à libération retardée*	Epival® entériques comprimé enrobé †	Ratio en % des moyennes géométriques‡	Intervalle de confiance (90 %)
ASC _L (µg×hr/mL)	361,31	354,59	102	99,35 % - 104,50 %
	380,34 (33,21 %)	373,12 (33,05%)		
ASC _I (µg×hr/mL)	400,34	398,34	101	98,39 % - 102,66 %
	426,69 (38,13 %)	426,71 (39,66 %)		
C _{max} (µg/mL)	17,36	17,12	101	98,80 % - 104,08 %
	17,50 (12,89 %)	17,27 (13,61 %)		
T _½ (h) [§]	19,22 (28,47 %)	19,58 (32,51 %)	--	--
T _{max} (h) [§]	3,10 (28,85 %)	2,80 (32,01 %)	--	--

* Comprimés à libération retardée de divalproex de sodium dosé à 125 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC. (fabriqués par Mylan Pharmaceuticals Inc., Morgantown WV)

† Comprimés de Epival® dosé à 125 mg, Laboratoires Abbott, achetés au Canada

§ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement

Deux études de biodisponibilité à répartition aléatoire, à dose unique et de type croisé avec inversion de traitement ont été menées auprès de volontaires adultes de sexe masculin en santé recevant soit Myl-Divalproex (comprimés à libération retardée de divalproex de sodium, USP) dosé à 125 mg, soit Epival® en comprimé entérosoluble dosé à 125 mg commercialisé par les Laboratoires Abbott Limitée. Les études ont été menées auprès de sujets à jeun et non à jeun.

Les données pharmacocinétiques sont résumées dans le tableau ci-dessous (24 sujets ont complété chacune des études) :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ POUR DES SUJETS À JEUN

Acide valproïque (1 x 125 mg) D'après des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)

PARAMÈTRE	TEST Comprimés à libération retardée de Myl-Divalproex (divalproex de sodium), USP	RÉFÉRENCE Comprimés entérosolubles de Epival [®] †	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES EN %	INTERVALLE DE CONFIANCE DE 95 %
ASC _T (µg.h/mL)	233,5 241,8 (29,4)	236,8 246,1 (30,8)	98,7	94,7 – 102,9
ASC _I (µg.h/mL)	253,2 264,1 (33,7)	259,6 273,0 (37,0)	97,6	93,2 – 102,2
C _{MAX} (µg.h)	14,64 14,86 (17,3)	14,74 14,92 (15,9)	99,4	91,9 – 107,6
T _{MAX} [*] (h)	3,730 (51,7)	2,958 (60,8)		
T _½ [*] (h)	17,24 (30,0)	17,24 (33,2)		

† Les comprimés entérosolubles de 125 mg de Epival[®] sont fabriqués au Canada par les Laboratoires Abbott Ltée.

* exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

TABLEAU RÉCAPITULATIF COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ POUR DES SUJETS NON À JEUN.

<p>Acide valproïque (1 x 125 mg) D'après des données mesurées</p> <p>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</p>

PARAMÈTRE	TEST Comprimés à libération retardée de Myl-Divalproex (divalproex de sodium), USP	RÉFÉRENCE Comprimés entérosolubles de Epival ^{®†}	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES EN %	INTERVALLE DE CONFIANCE DE 95 %
ASC _T (µg.h/mL)	197,2 205,5 (29,1)	204,9 212,9 (28,6)	96,2	94,1- 98,5
ASC ₁ (µg.h/mL)	213,2 222,3 (29,5)	220,1 228,7 (28,7)	96,9	94,7 – 99,1
C _{MAX} (µg.h)	11,89 12,14 (20,2)	13,06 13,16 (13,2)	91,1	84,3 – 98,5
T _{MAX} (h)	7,919 (36,5)	4,524 (33,2)		
T _½ [*] (h)	15,01 (22,4)	15,30 (20,1)		

† Les comprimés entérosolubles de 125 mg de Epival[®] sont fabriqués au Canada par les Laboratoires Abbott Ltée.

* exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

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 CO₂ 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 à libération retardée de divalproex de sodium pulvérisés (équivalent 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 (DL₅₀) 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 épaississement 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 des globules blancs 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 DL₅₀ 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 d'une durée 1, de 3, de 6 et de 18 mois chez le rat, et de 3, de 6 et de 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 symptômes de toxicité à des doses de 350 mg/kg/jour.

Mutagénicité et Carcinogénicité

Mutagénicité

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 au régime 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/m²). 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 au régime de souris femelles pour une durée approximative de 19 mois, à raison de 81 et de 163 mg/kg/jour, ainsi qu'au régime 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 au niveau 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 affectant 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 sont affectées 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/m²) 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/m²). 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/m²) 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;10:301-2.
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):248-54.
4. Bowdle TA, Patel IH, Levy RH, Wilensky AJ. Valproic acid dosage and plasma protein binding and clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28(4):486-92.
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;3:459-65.
6. Brodie MJ. Lamotrigine. *Lancet* 1992;339:1397-400.
7. Bruni J, Wilder BJ, Perchalski RJ, Hammond EJ, Villarreal HJ. Valproic acid and plasma levels of phenobarbital. *Neurology* 1980;30: 94-7.
8. Brusilow SW, Maestri NE, Urea Cycle Disorders: Diagnosis, Pathophysiology, and Therapy . 1996;43:127-70.
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;42:535-41.
11. Cramer JA, Mattson RH. Valproic acid: In vitro plasma protein binding and interaction with phenytoin. *Ther Drug Monit* 1979;1(1): 105-16.
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):438-9.
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;149:108-11.
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. Revue.
18. Gidal B, et al. Valproate-mediated disturbances of hemostatis. *Neurology* 1994;44:1418-22.
19. Godin Y, Heiner L, Mark J, Mandel P. Effects of di-n-propylacetate, an anticonvulsive compound, on GABA metabolism. *J Neurochem* 1969;16:869-73.
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;18:141-8.
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: 303-11.
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;3:342-4.
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 ;7:288-94.
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;60:371-4.
28. Jordan BJ, Orwin JM, Nichols JD, Henson R. The bioavailability of sodium valproate (2-PP) from three epilim formulations. *Pharm Weekly* 1977;112:347-9.
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(1 1): 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-S66.
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):167-75.

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):382-3.
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-S56.
46. Rai PV. Acute intoxication during a combined treatment of sodium valproate and phenobarbitone. In) *Epileptology* pp;366-9, 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;12:117-23.
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, Editor. Drug Interaction facts. The Mediphor Editorial Group, Division of Clinical Pharmacology, Stanford University School of Medicine. St. Lois, 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 pharmacocinétique du di-npropylacétate 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;37:611-25. 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*, July 1996;60(1) :48-53.
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 de Epival[®] (comprimés entérosolubles de divalproex de sodium). BGP Pharma ULC. Date de la révision : 13 janvier 2015, Numéro de contrôle 178658.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À
L'INTENTION DU PATIENT**

**Pr Myl-Divalproex
divalproex de sodium**

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Myl-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.

Myl-Divalproex n'est pas indiqué pour traiter les symptômes de manie chez les moins de 18 ans.

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

Comment agit ce médicament :

Myl-Divalproex 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 encéphaliques d'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

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

Myl-Divalproex ne doit pas être pris par :

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

L'ingrédient médicamenteux est :

Le divalproex de sodium.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Les comprimés de Myl-Divalproex contiennent de l'amidon pré-gélatinisé, de la povidone, du dioxyde de silicium colloïdal, du talc, de l'huile de ricin hydrogénée, du lactose monohydraté, de l'hydroxypropylméthylcellulose, du dioxyde de titane, du triacétylglycérol, de l'acide méthacrylique, de l'acrylate d'éthyle, du laurylsulfate de sodium, du mono-oléate de polyéthylène sorbitane, du méthacrylate de méthyle, du citrate triéthyle et de la saveur de vanille.

En outre, les différents comprimés contiennent les substances suivantes :

Comprimé à 125 mg : AD&C rouge n° 40

Comprimé à 250 mg : AD&C jaune n° 6

Comprimé à 500 mg : D&C rouge n° 30 et AD&C bleu n° 2

Encre Opacode noire : Laque, éthanol, alcool isopropylique, oxyde de fer, alcool butylique normal, propylène glycol et ammoniac à 28%

Les formes posologiques sont :

Myl-Divalproex est offert en comprimé à libération retardée dans les concentrations suivantes : 125 mg, 250 mg et 500 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- **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. 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 du divalproex de sodium chez les femmes en âge de procréer, il faut 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, autant 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 demandent une évaluation médicale immédiate.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien
AVANT de prendre Myl-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 Myl-Divalproex (y compris la fièvre ou une éruption cutanée);
- vous êtes allergique à l'un ou à plusieurs des composants des comprimés Myl-Divalproex;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir ;
- vous allaitez; Myl-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 Myl-Divalproex :

- Vous devez voir régulièrement votre médecin qui vérifiera l'effet de Myl-Divalproex sur votre état. Toutefois, si votre épilepsie s'aggrave, vous devez aviser sans tarder votre médecin.
- Étant donné que Myl-Divalproex peut entraîner un manque de coordination et (ou) de la somnolence, vous devez éviter les occupations telles que la conduite d'une automobile 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 Myl-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 pouvant avoir des enfants

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

Femmes enceintes

- Si vous prenez Myl-Divalproex durant la grossesse, votre bébé présente un risque accru de présenter des malformations congénitales et des effets secondaires touchant le développement du QI et du cerveau. Ces effets peuvent commencer tôt durant la grossesse, soit avant même que vous ne sachiez que vous êtes enceinte.
- Il se peut que d'autres médicaments puissent traiter votre affection et posent un risque moins élevé de malformation congénitale.
- Si vous envisagez de devenir enceinte, ou si vous devenez enceinte pendant que vous prenez Myl-Divalproex, informez-en immédiatement votre médecin. N'arrêtez pas de prendre subitement votre médicament. Vous devez discuter avec votre médecin des choix de traitement appropriés qui s'offrent à vous, afin d'être sûre que les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus.
- Registre des grossesses : Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par Myl-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 Myl-Divalproex 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) lors de l'administration concomitante de lamotrigine et de Myl-Divalproex.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec Myl-Divalproex comprennent :

- anticonvulsivants tels que carbamazépine, lamotrigine, primidone, topiramate, felbamate, phénytoïne, éthosuximide, phenobarbital ;
- anticoagulants tels qu'acide acétylsalicylique (comme l'aspirine), warfarine, dicumarol ;
- benzodiazépines tels que diazépam, lorazépam, clonazépam ;
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections tels que rifampine ;

- certains médicaments utilisés pour traiter le diabète tels que tolbutamide ;
- certains antiviraux 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 (MAO), antidépresseurs tricycliques tels que 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 Myl-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 Myl-Divalproex présente afin d'ajuster la dose du médicament.

Dose habituelle :

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

Votre médecin déterminera la dose initiale de Myl-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 Myl-Divalproex avec ou sans nourriture. On doit avaler les comprimés entiers; ils ne doivent pas être écrasés, mâchés, ou divisés.

Myl-Divalproex n'est pas indiqué pour le traitement de symptômes de manie des moins de 18 ans.

Surdosage :

Si vous prenez accidentellement une trop forte dose de Myl-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 en l'absence de symptômes.

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 : MESURES À PRENDRE

Si vous ressentez des effets secondaires inconfortables ou inhabituels pendant votre traitement à Myl-Divalproex, consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement.

Les effets secondaires le plus souvent signalés comprennent : nausée, vomissements, indigestion, endormissement, maux de tête, diarrhée, faiblesse, tremblements et étourdissements. On a également fait état de changements capillaires, comme la perte de cheveux ou l'augmentation de la pilosité du visage, de la poitrine et du dos. Si l'un ou l'autre de ces réactions vous affecte de façon intensive, communiquez avec 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.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE					
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez une assistance médicale immédiate	
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas		
Fréquent	Hallucinations : Voir ou entendre des choses qui n'existent pas	√			
Peu fréquent	Dysfonctionnement cérébral avec taux élevé d'ammoniaque dans le sang (sommolence, vomissements, démarche anormale, difficulté à marcher, épisodes d'irritabilité extrême†, comportement combatif/étrange†† et refus de manger de la viande ou des aliments riches en protéines††)		√		
	Diminution du nombre de plaquettes dans le sang (pouvant causer des ecchymoses et des saignements au niveau de la peau ou d'autres régions)		√		
	Affection du foie (faiblesse, léthargie, douleurs abdominales, diarrhée, enflure du visage, perte d'appétit, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, nausées et vomissements)		√		
	Affection du pancréas (douleurs abdominales, nausées, vomissements et (ou) perte d'appétit)		√		
	Pensées suicidaires ou envie de se faire du mal , symptômes de dépression ou changement inhabituel de l'humeur ou du comportement			√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez une assistance médicale immédiate
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Rare	Troubles musculaires (douleur musculaire ou sensibilité inexplicée, avec fièvre ou d'urine foncée (couleur du thé) or miction réduite)		√	
† 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 Myl-Divalproex, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés de Myl-Divalproex entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Conservez toujours Myl-Divalproex hors de la portée et de la vue des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

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

3 façons de signaler :

- En ligne à MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345
- Complétez le formulaire de signalement de Canada Vigilance et :
 - Télécopiez sans frais au 1-866-678-6789, ou
 - Postez à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies et le formulaire de signalement de Canada Vigilance à MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements concernant la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel en soins de santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue aucun conseil médical.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC

85 Advance Road
Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6

Dernière révision: Le 08 septembre, 2016



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca