

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSANDOZ VALPROIC

Acide valproïque

Capsules de 250 mg

Norme du fabricant

Antiépileptique

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville (Québec) Canada
J4B 1E6

Date de révision : 18 décembre 2018

N° de contrôle : 222665

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	22
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	36
SURDOSAGE.....	38
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	39
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	41
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	41
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	42
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	42
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	45
RÉFÉRENCES	49
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	51

PrSANDOZ VALPROIC

Acide valproïque

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Oral	Capsule / 250 mg	Dioxyde de titane, FD&C jaune orangé No. 6, gélatine, glycérine, huile de maïs, méthylparabène*, propylparabène*. *Le méthylparabène et le propylparabène peuvent causer des réactions allergiques (qui peuvent apparaître plus tard).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoz Valproic (acide valproïque) est indiqué :

- à titre de traitement unique ou auxiliaire de l'absence épileptique simple ou complexe, y compris le petit mal, et est efficace dans le traitement des crises d'épilepsie généralisée primaire accompagnées de manifestations tonico-cloniques.
- en traitement auxiliaire aux patients atteints de multiples types de crises, dont soit les crises d'absence épileptique, soit les crises tonico-cloniques.

Selon la classification internationale des crises épileptiques, l'absence simple est définie comme une très brève obnubilation ou perte de conscience (qui dure généralement de 2 à 15 secondes), accompagnée de certaines décharges épileptiques généralisées, sans autre signe clinique décelable. L'absence complexe est le terme que l'on utilise en présence d'autres signes.

Voir la déclaration concernant les anomalies fonctionnelles hépatiques graves ou mortelles dans les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité grave ou fatale.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de l'acide valproïque chez les patients âgés atteints d'épilepsie n'ont pas été évaluées lors d'essais cliniques. Il convient donc de faire preuve de prudence dans la sélection de la dose pour un patient âgé, en tenant compte de la fréquence plus élevée des anomalies fonctionnelles hépatiques et rénales et des expériences limitées de l'acide valproïque chez cette population. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie

(≥ 65 ans); POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie, pour une brève analyse.

Pédiatrie (< 18 ans) : Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsque l'on administre Sandoz Valproic à des enfants de moins de 2 ans, et l'utiliser en tant que seul agent. L'expérience dans le domaine de l'épilepsie a permis d'établir qu'après l'âge de 2 ans, l'incidence d'hépatotoxicité fatale diminue considérablement et progressivement en fonction de l'âge des patients. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie (< 18 ans), pour une brève analyse.

CONTRE-INDICATIONS

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

- en présence d'une affection hépatique ou d'un dysfonctionnement hépatique important (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions impératives, Hépatotoxicité et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle).
- en présence de maladies mitochondriales dues à une mutation du gène de la polymérase gamma (POLG) de l'ADN mitochondriale (p. ex., syndrome d'Alpers-Huttenlocher) et chez les enfants âgés de moins de 2 ans chez qui l'on soupçonne la présence d'un trouble lié à une mutation du gène POLG (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).
- 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 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, Endocrinien/métabolisme, Déficits du cycle de l'urée).
- dans les cas de porphyrie avérée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Hépatotoxicité :** Une insuffisance hépatique fatale s'est manifestée chez des patients qui recevaient de l'acide valproïque. Ces incidences se sont généralement produites au cours des 6 premiers mois du traitement à l'acide valproïque. La prudence est donc de mise lorsque l'on administre Sandoz Valproic (acide valproïque) à des patients qui ont des antécédents de maladie hépatique. Les patients qui prennent plusieurs anticonvulsivants, les enfants, les personnes atteintes de troubles du métabolisme congénitaux, celles qui présentent de graves troubles épileptiques accompagnés d'arriération mentale, et les personnes atteintes d'un trouble mental organique peuvent courir un risque particulièrement élevé. L'expérience a montré que les enfants de moins de 2 ans courent un risque particulièrement élevé de

développer une hépatotoxicité fatale, en particulier ceux qui prennent plusieurs anticonvulsivants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité grave ou fatale).

- **Fillettes, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes (tératogénicité):** En raison de son fort potentiel tératogène et du risque de troubles du développement chez les nourrissons ayant été exposés in utero au valproate, Sandoz Valproic ne doit pas être administré aux fillettes, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer ni aux femmes enceintes, sauf si les autres traitements possibles sont inefficaces ou ne sont pas tolérés. Sandoz Valproic peut avoir des effets tératogènes liés à la dose, comme des malformations du tube neural (p. ex., spina-bifida). En outre, le valproate peut entraîner une baisse des scores de quotient intellectuel (QI) à la suite de l'exposition in utero. Les avantages et les risques du traitement doivent être reconsidérés avec soin à l'occasion des réévaluations périodiques du traitement, à la puberté et, sans délai, lorsqu'une patiente en âge de procréer traitée par Sandoz Valproic planifie une grossesse ou se découvre enceinte.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et doivent être informées des risques associés à l'emploi de Sandoz Valproic pendant la grossesse. Chez les femmes qui planifient une grossesse, il convient de prendre toutes les mesures qui s'imposent pour passer à un autre traitement approprié avant la conception (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes en âge de procréer et Femmes enceintes).
- **Maladies mitochondriales :** Il existe un risque accru d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et entraînant la mort chez les patients présentant un syndrome neurométabolique héréditaire dû à une mutation du gène de la polymérase gamma (POLG) de l'ADN mitochondriale (p. ex., syndrome d'Alpers-Huttenlocher). L'acide valproïque est contre-indiqué chez les patients atteints de maladies mitochondriales dues à une mutation du gène POLG et chez les enfants âgés de moins de 2 ans chez qui l'on soupçonne la présence d'une maladie mitochondriale (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les enfants âgés de plus de 2 ans qui présentent des signes cliniques évoquant une maladie mitochondriale héréditaire, Sandoz Valproic ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué. Pendant le traitement par l'acide valproïque, 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, Hépatique/biliaire/pancréatique, Maladies mitochondriales).
- **Pancréatite :** On a signalé des cas de pancréatite extrêmement grave chez les enfants et les adultes traités à l'acide valproïque. Certains de ces cas ont été décrits comme étant hémorragiques, avec une rapide évolution des symptômes initiaux au décès. Il faut prévenir les patients et leurs tuteurs que les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et (ou) l'anorexie peuvent être des symptômes de pancréatite qui demandent une évaluation médicale immédiate. S'il y a diagnostic de pancréatite, il faut normalement cesser l'utilisation de Sandoz Valproic. Il est recommandé d'entreprendre un autre traitement

contre l'affection sous-jacente, compte tenu des données cliniques. Certains cas sont survenus peu de temps après la première utilisation, d'autres après plusieurs années d'administration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Pancréatite).

Généralités

Les traitements par les agents antiépileptiques, y compris Sandoz Valproic (acide valproïque), doivent être arrêtés progressivement afin de réduire au minimum les risques de convulsions ou d'augmentation de la fréquence des convulsions (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Interaction avec les antibiotiques carbapénèmes : Les antibiotiques carbapénèmes (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, des crises convulsives perthérapeutiques se sont produites. 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 carbapénèmes. Si les concentrations sériques d'acide valproïque chutent de façon significative ou si 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 1).

Effets du valproate sur la réplication des virus du VIH et du CMV : Certaines études *in vitro* semblent indiquer que le valproate stimule la réplication des virus VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) et du CMV (Cytomégalovirus) dans certaines conditions expérimentales. La pertinence clinique de ces données *in vitro* est inconnue. 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 à long terme portant sur la toxicité chez les animaux indiquent que l'acide valproïque est un faible carcinogène ou promoteur chez le rat et la souris. La signification de ces résultats pour l'homme est inconnue pour le moment (voir TOXICOLOGIE, Mutagenèse et Carcinogénèse).

Endocrinien/métabolisme

Déficits du cycle de l'urée : L'administration de Sandoz Valproic (acide valproïque) est contre-indiquée chez les patients atteints de déficits connus du cycle de l'urée. On a signalé des cas d'encéphalopathie hyperammonémique parfois fatals à la suite de l'instauration d'un traitement à l'acide valproïque chez des patients atteints de déficits du cycle de l'urée, un groupe d'anomalies

génétiques peu courantes, en particulier la déficience en ornithine carbamyl transférase. Il faut envisager l'évaluation des déficits du cycle de l'urée avant l'instauration d'un traitement par Sandoz Valproic (acide valproïque) chez les patients suivants :

- 1) les patients qui ont des antécédents d'encéphalopathie ou de coma inexpliqués, d'encéphalopathie associée à la charge protéinique, d'encéphalopathie liée à la grossesse ou post-partum, d'arriération mentale inexpliquée ou de concentrations plasmatiques d'ammoniac ou de glutamine élevées;
- 2) les patients qui présentent des signes et des symptômes de déficits du cycle de l'urée; par exemple, des vomissements et une léthargie cycliques, une extrême irritabilité épisodique, une ataxie, un faible taux d'azote uréique dans le sang et une intolérance aux protéines;
- 3) les patients qui ont des antécédents familiaux de déficits du cycle de l'urée ou de mort infantile inexpliquée (en particulier les garçons et les hommes);
- 4) les patients qui présentent d'autres signes ou symptômes de déficits du cycle de l'urée. Il faut rapidement traiter les patients qui reçoivent Sandoz Valproic (acide valproïque) et qui développent des symptômes d'encéphalopathie hyperammonémique non expliquée (et, entre autres, interrompre le traitement par Sandoz Valproic [acide valproïque]) et les évaluer pour déceler les déficits sous-jacents du cycle de l'urée (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hyperammonémie et Hyperammonémie et encéphalopathie associées à l'utilisation concomitante de topiramate).

Hyperammonémie : On a signalé des cas d'hyperammonémie associée au traitement par l'acide valproïque; l'hyperammonémie peut être présente même si les résultats des tests de la fonction hépatique sont normaux. Il faut prendre en compte l'encéphalopathie hyperammonémique comme cause possible d'une léthargie, de vomissements ou de changements de l'état mental inexpliqués chez les patients qui les développent, et leur concentration sérique d'ammoniac doit être mesurée. Il faut aussi envisager la possibilité d'une hyperammonémie chez les patients qui présentent une hypothermie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hypothermie). Si la concentration sérique d'ammoniac est élevée, il faut mettre fin au traitement par Sandoz Valproic (acide valproïque). Il faut réaliser des interventions appropriées pour le traitement de l'hyperammonémie; de tels patients doivent passer des examens pour déceler tout trouble sous-jacent du cycle de l'urée (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Déficit du cycle de l'urée et Hyperammonémie et encéphalopathie associées à l'utilisation concomitante de topiramate).

Les élévations asymptomatiques des concentrations sériques d'ammoniac sont plus fréquentes; lorsqu'elles surviennent, elles nécessitent une surveillance étroite des concentrations sériques d'ammoniac. Si l'élévation persiste, il faut envisager de mettre fin au traitement par Sandoz Valproic (acide valproïque).

Hyperammonémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitante de topiramate, d'acétazolamide, de phénobarbital ou de phénytoïne: L'emploi concomitant de topiramate, d'acétazolamide, de phénobarbital ou de phénytoïne et d'acide valproïque a été associée à une

hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie chez les patients qui toléraient bien l'un ou l'autre médicament pris seul. Les symptômes cliniques de l'encéphalopathie hyperammonémique comprennent souvent de graves altérations du niveau de conscience ou de la fonction cognitive, avec léthargie et 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 symptômes et les signes se sont atténués avec l'interruption de la prise de l'un ou l'autre médicament. Cet effet indésirable n'est pas dû à une interaction pharmacocinétique.

On ignore si la monothérapie par le topiramate, l'acétazolamide, le phénobarbital ou la phénytoïne est associée à l'hyperammoniémie.

Les patients nés avec des erreurs de métabolisme ou une activité réduite des mitochondries hépatiques peuvent courir un risque plus élevé d'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie. Bien qu'aucune étude sur le sujet n'ait été menée, une interaction entre le topiramate, l'acétazolamide, le phénobarbital ou la phénytoïne et Sandoz Valproic (acide valproïque) pourrait exacerber les anomalies existantes ou révéler des insuffisances chez des personnes susceptibles (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Déficits du cycle de l'urée et Hyperammoniémie).

Hypothermie : L'hypothermie, caractérisée par une chute involontaire de la température corporelle à < 35 °C (95 °F), a été signalée en association avec l'acide valproïque, à la fois en conjonction et en l'absence d'hyperammoniémie. Cet effet indésirable peut également se manifester chez des patients qui utilisent le topiramate en concomitance avec l'acide valproïque après l'instauration d'un traitement par le topiramate ou après l'augmentation de la dose quotidienne de topiramate (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 1). 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 doivent comprendre un examen des concentrations sériques d'ammoniac. Chez les patients qui présentent une hypothermie, on doit envisager l'abandon du traitement par Sandoz Valproic (acide valproïque) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hyperammoniémie).

Hématologique

Thrombopénie : Il est recommandé d'effectuer une numération plaquettaire et des tests de coagulation avant le début du traitement et à intervalles réguliers, car des cas de thrombopénie et d'inhibition de la deuxième phase de l'agrégation plaquettaire, ainsi que des paramètres de coagulation anormaux (par exemple, un faible taux de fibrinogène) ont été signalés. Il est recommandé de surveiller la numération plaquettaire et les paramètres de coagulation des patients qui reçoivent Sandoz Valproic (acide valproïque) avant une intervention chirurgicale prévue. Des signes cliniques d'hémorragie, de contusions ou de trouble de l'hémostase ou de la coagulation indiquent qu'il faut réduire la posologie de Sandoz Valproic (acide valproïque) ou mettre fin au traitement (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Effets indésirables proportionnels à la dose administrée : thrombopénie).

En outre, les résultats d'un essai clinique croisé portant sur des comprimés de divalproex sodium à libération prolongée, chez 44 patients épileptiques, indiquent que la fréquence de thrombopénie légère apparue sous traitement (numération plaquettaire de 100 à 150 x 10⁹/L) était bien plus élevée après 12 semaines de traitement par des comprimés de divalproex sodium à libération prolongée qu'après 12 semaines de traitement au divalproex sodium (respectivement 7 versus 3 faibles numérations).

Effets indésirables proportionnels à la dose administrée : thrombopénie : La fréquence de la thrombopénie (concentration particulièrement élevée d'enzymes du foie et thrombopénie) pourrait être proportionnelle à la dose administrée. Dans le cadre d'un essai clinique portant sur le divalproex sodium en monothérapie chez les patients atteints d'épilepsie, 34 patients sur 126 (27 %) recevant environ 50 mg/kg/jour en moyenne présentaient au moins une valeur de numération plaquettaire $\leq 75 \times 10^9/L$. Environ la moitié de ces patients ont interrompu le traitement, et leur numération plaquettaire est revenue à la normale. Les autres patients ont continué le traitement, et leur numération plaquettaire s'est normalisée. Dans cette étude, la probabilité de thrombopénie a semblé augmenter considérablement à des concentrations totales de valproate de ≥ 110 mcg/mL (femmes) ou ≥ 135 mcg/mL (hommes). Par conséquent, il faut peser l'avantage thérapeutique qui peut accompagner les doses plus élevées et la possibilité d'une plus grande incidence d'effets indésirables.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité grave ou fatale : Une insuffisance hépatique fatale s'est manifestée chez des patients qui recevaient de l'acide valproïque et ses dérivés. Ces incidences se sont généralement produites au cours des 6 premiers mois du traitement à l'acide valproïque. La prudence est donc de mise lorsque l'on administre Sandoz Valproic (acide valproïque) à des patients qui ont des antécédents de maladie hépatique. Les patients qui prennent plusieurs anticonvulsivants, les enfants, les personnes atteintes de troubles du métabolisme congénitaux, celles qui présentent de graves troubles épileptiques accompagnés d'arriération mentale, et les personnes atteintes d'un trouble mental organique peuvent courir un risque particulièrement élevé.

L'expérience a montré que les enfants de moins de 2 ans courent un risque considérablement plus élevé de développer une hépatotoxicité fatale, en particulier ceux qui prennent plusieurs anticonvulsivants, qui sont atteints de troubles du métabolisme congénitaux, qui présentent de graves troubles épileptiques accompagnés d'arriération mentale, et qui sont atteints d'un trouble mental organique. Dans cette tranche d'âge, le risque était considérablement moins élevé chez les patients qui recevaient de l'acide valproïque en monothérapie. De même, les patients âgés de 3 à 10 ans qui recevaient plusieurs anticonvulsivants couraient un risque quelque peu plus élevé que ceux qui ne recevaient que de l'acide valproïque. Les expériences faites dans le domaine de l'épilepsie ont permis d'établir qu'après l'âge de 2 ans, l'incidence d'hépatotoxicité fatale diminue considérablement en proportion de l'âge des patients. On n'a signalé aucun décès chez les patients âgés de plus de 10 ans qui recevaient de l'acide valproïque en monothérapie.

Si l'on doit administrer Sandoz Valproic (acide valproïque) à des enfants âgés de 2 ans ou moins, il faut les utiliser avec une extrême prudence et comme seul agent. Il faut peser les avantages et les risques du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie [< 18 ans]).

Une hépatotoxicité grave ou fatale peut être précédée de symptômes non spécifiques, comme la perte de la maîtrise des crises, le malaise, la faiblesse, la léthargie, l'œdème du visage, l'anorexie et les vomissements. On doit surveiller de près l'état des patients pour déceler l'apparition de ces symptômes. Il faut demander aux patients et à leurs parents de signaler de tels symptômes. En raison de la nature non spécifique de certains de ces signes précurseurs, l'hépatotoxicité doit être envisagée chez les patients dont l'état de santé se dégrade pour des raisons autres qu'une cause évidente pendant qu'ils reçoivent Sandoz Valproic (acide valproïque).

Il convient d'effectuer des analyses de la fonction hépatique avant le traitement et à intervalles réguliers après son instauration, en particulier pendant les 6 premiers mois. Cependant, les médecins ne devraient pas se fier totalement à la biochimie sérique, car ces tests peuvent ne pas toujours donner des résultats anormaux; ils doivent également tenir compte des résultats d'une anamnèse intermédiaire soigneuse et d'un examen physique.

Chez les patients à haut risque, il peut également être utile de surveiller les concentrations sériques de fibrinogène et d'albumine pour voir si elles chutent et la concentration sérique d'ammoniac pour déceler toute augmentation. En cas de changement, il faut interrompre l'administration de Sandoz Valproic (acide valproïque). Il convient d'ajuster la posologie et de la maintenir à la dose la plus faible permettant une maîtrise optimale des crises.

Il faut immédiatement interrompre la prise du médicament en présence d'anomalies fonctionnelles hépatiques importantes, qu'elles soient soupçonnées ou apparentes. Dans certains cas, les anomalies fonctionnelles hépatiques ont évolué malgré l'interruption du traitement. La fréquence des effets indésirables (concentration particulièrement élevée d'enzymes du foie et thrombopénie) pourrait augmenter proportionnellement à la dose administrée. Par conséquent, il faut peser l'avantage thérapeutique qui peut accompagner les doses plus élevées et la possibilité d'une plus grande incidence d'effets indésirables (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

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

Chez les enfants âgés de plus de 2 ans qui présentent des signes cliniques évoquant une maladie mitochondriale héréditaire, l'acide valproïque ne doit être administré que si le traitement par

d'autres antiépileptiques a échoué. Pendant le traitement par Sandoz Valproic (acide valproïque), 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 Sandoz Valproic (acide valproïque) 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 extrêmement grave chez les enfants et les adultes traités à l'acide valproïque. Certains de ces cas ont été décrits comme étant hémorragiques, avec une rapide évolution des symptômes initiaux au décès. Certains cas sont survenus peu de temps après la première utilisation, d'autres après plusieurs années d'administration. Le taux basé sur les cas signalés dépasse le taux escompté dans la population générale; dans certains cas, la pancréatite est réapparue à la réintroduction de l'acide valproïque. On a signalé lors des essais cliniques 2 cas de pancréatite sans autre étiologie sur 2416 patients, ce qui correspond à 1044 années-patients d'expérience. Les patients et les personnes qui prennent soin d'eux doivent être avertis que les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements ou l'anorexie peuvent être des symptômes de pancréatite qui nécessitent une prompté évaluation médicale. En cas de diagnostic de pancréatite, la prise de Sandoz Valproic (acide valproïque) doit généralement être interrompue. Un traitement de substitution contre le trouble médical sous-jacent doit être instauré tel qu'indiqué sur le plan clinique.

Effets sur les muscles/rhabdomyolyse

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

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

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

Neurologique

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 INDESIRABLES). Il faut surveiller régulièrement les fonctions cognitives et motrices des patients sous valproate et cesser l'administration du médicament aux premiers signes apparents ou manifestes d'atrophie du cerveau.

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

Conduite d'un véhicule et activités dangereuses : Sandoz Valproic (acide valproïque) peut entraîner une dépression du système nerveux central (SNC) en particulier lorsqu'on l'associe à un autre déprimeur du SNC, comme l'alcool. Par conséquent, il convient de conseiller aux patients de ne pas entreprendre d'activités dangereuses, comme conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines dangereuses, jusqu'à ce qu'ils soient certains qu'ils n'éprouvent aucune somnolence en prenant ce médicament.

Aggravation des convulsions: Comme avec d'autres antiépileptiques, une augmentation de la fréquence et de la gravité des convulsions ou la survenue de nouveaux types de convulsions peuvent être observées chez certains patients traités par le valproate. Des cas d'intensification grave des convulsions, y compris un état de mal épileptique et le décès, ont été signalés après la commercialisation chez des patients traités par l'acide valproïque. Les patients doivent être avisés de consulter immédiatement leur médecin en cas d'aggravation des convulsions.

Psychiatrique

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, doivent être suivis de près pour déceler tout signe d'idéation ou de comportement suicidaires, après quoi un traitement adéquat doit 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 se manifestent.

Une méta-analyse des essais à répartition aléatoire et contrôlés par placebo réalisée 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 associé à ce risque n'a pas été élucidé.

Les 43.892 patients traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo ont été inclus dans la méta-analyse. Environ 75 % des patients participant à ces essais cliniques ont été 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) a été administré en tant que thérapie d'appoint (adjuvant) à d'autres agents antiépileptiques (c.-à-d., les patients dans les deux groupes de traitement recevaient un ou plusieurs médicaments antiépileptiques). Donc, le risque légèrement accru d'idéation et de comportement suicidaires signalé 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. Le plan de l'étude ne permet pas d'estimer le risque d'idéation et de comportement suicidaires pour les patients atteints 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 chez cette population de patients est confondue par la présence de traitements adjuvants aux antiépileptiques dans les deux groupes 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.

Rénal

Insuffisance rénale : L'insuffisance rénale est associée à une augmentation de la fraction de valproate libre. Dans plusieurs études, la fraction libre du valproate présent dans le plasma de patients atteints d'insuffisance rénale était environ le double de celle des sujets dont la fonction rénale était normale. Par conséquent, la surveillance des concentrations totales chez les patients atteints d'insuffisance rénale peut induire en erreur, car il est possible que les concentrations libres soient très élevées, même si les concentrations totales semblent normales. Une hémodialyse peut éliminer jusqu'à 20 % du valproate en libre circulation chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Sensibilité/résistance

Réaction d'hypersensibilité affectant plusieurs organes : De rares cas de réactions d'hypersensibilité affectant plusieurs organes ont été signalés en association temporelle étroite avec l'instauration d'un traitement à l'acide valproïque chez des patients adultes et enfants (durée médiane de 21 jours jusqu'à la détection; fourchette de 1 à 40 jours). Bien qu'un nombre limité de cas ait été signalé, bon nombre d'entre eux ont entraîné une hospitalisation et au moins un décès a été signalé. Les signes et les symptômes de ce trouble étaient divers; cependant, les patients présentaient généralement, mais pas exclusivement, de la fièvre et une éruption cutanée associée à l'implication d'un autre système organique. D'autres manifestations afférentes peuvent comprendre la lymphadénopathie, l'hépatite, les anomalies de la fonction hépatique, les anomalies hématologiques (par exemple, l'éosinophilie, la thrombopénie, la neutropénie), le prurit, la néphrite, l'oligurie, le syndrome hépatorénal, l'arthralgie et l'asthénie. Les manifestations du trouble étant variables, des symptômes et signes associés à d'autres systèmes organiques, non cités ici, peuvent apparaître. Si l'on soupçonne cette réaction, il faut interrompre l'administration

de Sandoz Valproic (acide valproïque) et instaurer un traitement de substitution. Bien que l'existence d'une sensibilité croisée liée à d'autres médicaments qui provoquent ce syndrome soit peu claire, les expériences faites avec les médicaments associés à une hypersensibilité affectant plusieurs organes semblent en indiquer la possibilité.

Fonction sexuelle/reproduction

Fertilité : L'effet de l'acide valproïque sur le développement des testicules, ainsi que sur la production de sperme et la fécondité chez l'homme est inconnu (voir TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie, Fécondité, qui comprend les résultats des études menées chez les animaux).

Des cas d'aménorrhée, de syndrome des ovaires polykystiques et d'élévation du taux de testostérone ont été signalés chez des femmes traitées par le valproate. L'administration de valproate peut aussi nuire à la fertilité chez l'homme. Des rapports de cas indiquent que les effets sur la fertilité sont réversibles après l'arrêt du traitement.

Peau

Graves réactions cutanées : Il faut réduire la dose de lamotrigine lorsqu'on l'administre en association avec Sandoz Valproic (acide valproïque). De graves réactions cutanées (comme le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été signalées à la suite de l'administration concomitante de lamotrigine et d'acide valproïque (voir la monographie de produit de la lamotrigine, qui contient de plus amples renseignements sur la posologie de lamotrigine en administration concomitante avec de l'acide valproïque).

Populations particulières

Fillettes, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes: Sandoz Valproic (acide valproïque) peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Comparativement à certains autres antiépileptiques, l'emploi de l'acide valproïque durant la grossesse est associé à un risque accru de malformations congénitales graves telles que des malformations du tube neural (p. ex., spina-bifida), des anomalies craniofaciales, des becs-de-lièvre, des malformations cardiovasculaires, des hypospadias, etc. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes, Malformations congénitales).

En raison de son fort potentiel tératogène et du risque de troubles du développement chez les nourrissons ayant été exposés in utero au valproate, l'acide valproïque ne doit pas être administré aux fillettes, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer ni aux femmes enceintes, sauf si les autres traitements possibles sont inefficaces ou ne sont pas tolérés. Les avantages et les risques du traitement doivent être reconsidérés avec soin à l'occasion des réévaluations périodiques du traitement, à la puberté et, sans délai, lorsqu'une patiente en âge de procréer traitée par l'acide valproïque planifie une grossesse ou se découvre enceinte. Cela est particulièrement important lorsque l'emploi de Sandoz Valproic est envisagé dans une indication ou contre une affection qui ne sont habituellement pas associées à des lésions permanentes ni au décès.

Étant donné que certaines malformations congénitales apparaissent au cours du premier trimestre de la grossesse, avant même que la grossesse soit connue, chez de nombreuses femmes, toutes les

femmes en âge de procréer doivent être informées des risques de l'exposition à Sandoz Valproic pour le fœtus.

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

Les produits contenant des oestrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des oestrogènes, peuvent faire augmenter la clairance du valproate, ce qui peut entraîner une diminution de la concentration sérique du valproate et, potentiellement, une augmentation de la fréquence des crises. Les prescripteurs doivent surveiller le taux plasmatique de valproate et la réponse clinique (maîtrise de l'épilepsie) à l'instauration ou à l'arrêt d'un traitement par des produits contenant des oestrogènes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 1).

Chez les femmes qui planifient une grossesse, il convient de prendre toutes les mesures qui s'imposent pour passer à un autre traitement approprié avant la conception.

Femmes planifiant une grossesse

- Pendant la grossesse, les crises tonico-cloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent poser un risque particulier de décès pour celle-ci et pour l'enfant à naître.
- Chez les femmes enceintes ou qui planifient une grossesse, le traitement par le valproate doit être réévalué.

Le traitement par le valproate ne doit pas être interrompu sans que les risques et les avantages du traitement aient été réévalués par un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de l'épilepsie. Le traitement par les antiépileptiques ne doit pas être arrêté abruptement chez les patientes recevant le médicament pour prévenir des convulsions majeures, en raison de la forte probabilité de déclencher un état de mal épileptique accompagné d'hypoxie et des risques pour la mère et l'enfant à naître.

Les mesures qui suivent sont recommandées si, à la suite de l'évaluation rigoureuse des risques et des avantages, la décision est prise de poursuivre le traitement par le valproate durant la grossesse:

- Utiliser la plus faible dose efficace de valproate et diviser la dose quotidienne totale en plusieurs petites doses à prendre tout au long de la journée.
- La prise de suppléments de folate avant la grossesse peut réduire le risque d'anomalies du tube neural commun à toutes les grossesses. Toutefois, des données disponibles ne donnent pas à penser que le folate prévient les anomalies ou les malformations congénitales causées par l'exposition au valproate.
- Instaurer un suivi prénatal spécialisé afin de détecter les anomalies possibles du tube neural ou toute autre malformation.

Quant aux médicaments administrés contre les crises légères, il y a lieu d'évaluer et de comparer les risques de l'interruption du traitement avant ou durant la grossesse aux risques de malformations dans chaque cas particulier, compte tenu des antécédents familiaux de la patiente. Dans les cas où la gravité et la fréquence des crises sont telles que la patiente n'est pas en grand

danger si elle cesse de prendre son médicament, on peut interrompre l'administration du médicament avant et/ou pendant la grossesse et envisager l'administration d'un autre traitement, bien qu'il ne soit pas prouvé que même les crises légères ne constituent pas des risques pour le développement de l'embryon ou du fœtus.

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

Risque lié à l'exposition au valproate pendant la grossesse

Qu'il soit administré en monothérapie ou en polythérapie, le valproate est associé à des anomalies de la grossesse. Les données disponibles suggèrent que les polythérapies antiépileptiques comprenant le valproate sont associées à un risque plus élevé de malformations congénitales que le valproate utilisé en monothérapie.

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 Sandoz Valproic.

Registre des grossesses

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

Risques chez le nouveau-né

De très rares cas de syndrome hémorragique ont été signalés chez des nouveau-nés dont la mère avait pris du valproate pendant la grossesse. Ce syndrome est lié à une thrombocytopénie, à une hypofibrinogénémie et (ou) à une diminution des taux d'autres facteurs de coagulation.

Des cas d'afibrinogénémie, dont l'issue peut être fatale, ont aussi été signalés. Ce syndrome doit toutefois être distingué de la diminution des taux de facteurs dépendants de la vitamine K causée par le phénobarbital et d'autres enzymes. Par conséquent, chez le nouveau-né, la numération des plaquettes, le dosage plasmatique du fibrinogène, des épreuves de coagulation et le dosage des facteurs de coagulation doivent être effectués.

Des cas d'hypoglycémie ont été signalés chez des nouveau-nés dont la mère avait pris du valproate au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Des cas d'hypothyroïdie ont été signalés chez des nouveau-nés dont la mère avait pris du valproate pendant la grossesse.

Un syndrome de sevrage (dont les symptômes comprennent : agitation, irritabilité,

hyperexcitabilité, énervement, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut se produire dans les jours suivant la naissance chez les nourrissons dont la mère a reçu du valproate au cours du dernier trimestre de la grossesse.

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, les anomalies craniofaciales du tube neural et le bec-de-lièvre simple ou total sont les anomalies qui contribuent le plus à cette augmentation. Néanmoins, la grande majorité des mères prenant des antiépileptiques ont des bébés normaux.

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

Dans le cadre d'une étude réalisée à l'aide des données du registre des grossesses de la NAAED, on a observé 16 cas de malformations importantes après exposition prénatale au valproate chez les nouveau-nés de 149 femmes inscrites au registre qui avaient pris du valproate durant leur grossesse. Trois des 16 cas présentaient des malformations du tube neural; les autres cas comprenaient des anomalies craniofaciales, des malformations cardiovasculaires et des malformations de gravité variable touchant différents appareils et systèmes de l'organisme. Le registre des grossesses de la NAAED indique un taux de malformations importantes de 10,7 % chez les nouveau-nés des mères ayant suivi une monothérapie par le valproate durant la grossesse (dose quotidienne moyenne : 1000 mg; gamme posologique : de 500 à 2000 mg/jour) et de 2,9 % chez 1048 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.

Des données tirées d'une méta-analyse (comprenant des données de registres et d'études de cohortes) ont montré que 10,73 % des enfants de femmes épileptiques exposés au valproate administré en monothérapie pendant la grossesse présentent des malformations congénitales (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce chiffre reflète un risque plus élevé de malformations majeures que dans la population générale, dans laquelle il se situe plutôt autour de 2 à 3 %.

Le risque est dépendant de la dose, mais on ne peut établir de dose seuil en dessous de laquelle le risque serait nul.

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations majeures et mineures. Les types de malformations les plus courants comprennent les anomalies du tube neural, la

dysmorphie faciale, la fente labio-palatine, la craniosténose, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales, des malformations des membres (y compris l'aplasie bilatérale du radius) et de multiples anomalies touchant différents systèmes et appareils de l'organisme.

Risque de problèmes neurologiques après une exposition *in utero*

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

Retards de développement, baisse des scores de QI, autisme et (ou) troubles de nature autistique : Les données disponibles à ce jour montrent que l'exposition *in utero* au valproate peut avoir des effets indésirables sur le développement mental et physique des enfants exposés. Le risque semble être dépendant de la dose, mais on ne peut établir de dose seuil en dessous de laquelle le risque serait nul. La période exacte de la grossesse associée à ces risques n'est pas connue avec certitude, et il est possible que ces risques soient présents pendant toute la durée de la grossesse.

Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire ayant été exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux ont connu des retards de développement de la petite enfance, par exemple un retard dans l'acquisition du langage ou de la marche, des capacités intellectuelles plus faibles, de faibles aptitudes langagières (parole et compréhension) et des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) ayant des antécédents d'exposition *in utero* au valproate était en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Des données montrent que le risque de déficience intellectuelle chez les enfants exposés au valproate peut être indépendant du QI de la mère.

Il existe des données limitées sur les effets à long terme. Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate courent un risque accru de trouble du spectre de l'autisme (risque environ trois fois plus élevé) et d'autisme infantile (risque environ cinq fois plus élevé), comparativement à la population générale étudiée.

Des données limitées suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate pourraient être plus susceptibles de présenter des symptômes de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH).

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 Sandoz Valproic (acide valproïque) peuvent également présenter des anomalies de la coagulation, ce qui peut entraîner des complications hémorragiques chez le nouveau-né, y compris le décès (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique, Thrombocytopénie). Si Sandoz Valproic (acide valproïque) 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 l'acide valproïque durant la grossesse. Dans la plupart des cas, l'acide valproïque était le seul antiépileptique signalé. La plupart de ces nouveau-nés présentaient aussi d'autres anomalies congénitales, telles que l'hypospadias, une dysmorphie faciale complexe, des anomalies des membres, des anomalies cardiaques graves, etc. Par conséquent, lorsqu'on décide de prescrire l'acide valproïque 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.

Tératogénicité chez les animaux

Les études effectuées sur les animaux ont démontré que l'acide valproïque provoque une tératogénicité (voir TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie), et les études chez les femmes ont mis en évidence le passage transplacentaire du médicament. On a observé une augmentation de la fréquence des malformations, ainsi que des retards de croissance et des décès intra-utérins chez la souris, le rat, le lapin et le singe à la suite d'une exposition prénatale au valproate. Les anomalies structurelles les plus courantes sont les malformations du squelette chez les animaux de laboratoire, mais on a observé des défauts de fermeture du tube neural chez les souris exposées à des concentrations plasmatiques maternelles de valproate supérieures à 230 mcg/mL (2,3 fois la limite supérieure de la fourchette thérapeutique pour le traitement de l'épilepsie chez l'homme) au cours des périodes sensibles au développement embryonnaire.

L'administration par voie orale d'une dose de 200 mg/kg/jour ou supérieure (au moins 50 % de la dose quotidienne maximale chez l'homme sur une base de mg/m²) à des rates enceintes pendant l'organogenèse a produit des malformations (squelettiques, cardiaques et urogénitales) et un

retard de croissance chez les rejetons. Ces doses ont entraîné des pics plasmatiques de valproate chez les mères d'environ 340 mcg/mL ou supérieures (au moins 3,4 fois la limite supérieure de la fourchette thérapeutique pour le traitement de l'épilepsie chez l'homme). On a signalé des déficits comportementaux chez les rejetons de rats auxquels on avait administré une dose de 200 mg/kg/jour pendant la plupart de la grossesse.

L'administration par voie orale d'une dose de 350 mg/kg/jour (environ 2 fois la dose quotidienne maximale chez l'homme sur une base de mg/m²) a produit des malformations squelettiques et viscérales chez des lapins exposés durant l'organogenèse. On a observé des malformations squelettiques, des retards de croissance et des décès chez des singes rhésus à la suite de l'administration par voie orale d'une dose de 200 mg/kg/jour (égale à la dose quotidienne maximale chez l'homme sur une base de mg/m²) au cours de l'organogenèse. Cette dose a entraîné des pics plasmatiques de valproate chez les mères d'environ 280 mcg/mL (au moins 2,8 fois la limite supérieure de la fourchette thérapeutique pour le traitement de l'épilepsie chez l'homme).

Femmes qui allaitent : L'acide valproïque est sécrété dans le lait maternel. On a signalé des concentrations dans le lait maternel de 1 à 10 % des concentrations sériques. D'une façon générale, les patientes ne doivent pas allaiter leur enfant pendant qu'elles reçoivent de l'acide valproïque. Selon la littérature et l'expérience clinique, des troubles hématologiques peuvent survenir chez des nouveau-nés et des nourrissons allaités par des femmes traitées.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'expérience a montré que les enfants de moins de 2 ans courent un risque considérablement plus élevé de développer une hépatotoxicité fatale, en particulier ceux qui présentent les troubles susmentionnés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité grave ou fatale). Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsque l'on administre Sandoz Valproic (acide valproïque) à des enfants de cette tranche d'âge, et l'utiliser en tant que seul agent. Il faut peser les avantages et les risques du traitement. Voir CONTRE-INDICATIONS.

Les expériences faites dans le domaine de l'épilepsie ont permis d'établir qu'après l'âge de 2 ans, l'incidence d'hépatotoxicité fatale diminue considérablement en proportion de l'âge des patients.

Chez les enfants âgés de plus de 2 ans qui présentent des signes cliniques évoquant une maladie mitochondriale héréditaire, Sandoz Valproic (acide valproïque) ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Maladies mitochondriales).

Les enfants plus jeunes, en particulier ceux qui reçoivent des inducteurs enzymatiques, nécessitent une dose d'entretien plus élevée afin d'atteindre les concentrations totales et libres de valproate ciblées. La variabilité de la concentration du valproate libre limite l'utilité clinique de la surveillance des concentrations sériques totales. L'interprétation des concentrations de valproate chez les enfants doit tenir compte des facteurs qui affectent le métabolisme hépatique et la liaison protéinique.

Gériatrie (≥ 65 ans) : les changements de cinétique du valproate libre chez les personnes âgées indiquent que la posologie initiale doit être réduite chez cette population (voir POSOLOGIE ET

ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie).

L'innocuité et l'efficacité de l'acide valproïque chez les patients âgés atteints d'épilepsie n'ont pas été évaluées lors d'essais cliniques. Il convient donc de faire preuve de prudence dans la sélection de la dose pour un patient âgé, en tenant compte de la fréquence plus élevée des anomalies fonctionnelles hépatiques et rénales et des expériences limitées de l'acide valproïque chez cette population.

Une étude menée chez des patients âgés a révélé une somnolence liée au valproate, et le traitement à l'acide valproïque a été interrompu en raison de l'apparition de cet effet indésirable (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie, Somnolence chez les personnes âgées). Chez les personnes âgées, la dose initiale doit être réduite; il faut envisager de réduire la dose ou de mettre fin au traitement chez les patients atteints d'une somnolence excessive (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Somnolence chez les personnes âgées

On a augmenté la dose d'acide valproïque chez un groupe de patients âgés (âge moyen 83 ans, n = 172) de 125 mg/jour jusqu'à une dose cible de 20 mg/kg/jour. Comparativement au placebo, un nombre considérablement plus élevé de patients traités au valproate présentaient une somnolence; bien que cela ne soit pas significatif sur le plan statistique, un nombre élevé de patients traités au valproate étaient déshydratés. Les interruptions de traitement pour cause de somnolence étaient également bien plus nombreuses chez les patients traités au valproate par rapport aux patients recevant un placebo. On a également constaté une réduction de l'apport nutritionnel et une perte de poids associées à la somnolence chez environ la moitié des patients qui en étaient atteints. Chez les patients âgés, il faut augmenter la posologie plus lentement et surveiller régulièrement l'apport hydrique et l'apparition de toute déshydratation, somnolence, infection urinaire et de tout autre effet indésirable. Une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par Sandoz Valproic (acide valproïque) doivent être envisagées chez les patients dont l'apport nutritionnel ou hydrique est réduit et chez les patients qui présentent une somnolence excessive (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Surveillance et essais de laboratoire

Il est possible que Sandoz Valproic (acide valproïque) déclenche des interactions avec d'autres médicaments pouvant causer une induction enzymatique administrés de façon concomitante; par conséquent, il est recommandé de procéder à des mesures périodiques de la concentration plasmatique de valproate au cours des premières semaines du traitement, ainsi que chaque fois que des inducteurs enzymatiques sont introduits ou abandonnés (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Surveillance des concentrations de valproate

La liaison protéinique du valproate est diminuée chez les personnes âgées, chez les patients atteints d'insuffisance rénale et en présence d'autres médicaments (par exemple, avec l'acide acétylsalicylique). Par conséquent, chez ces patients, les mesures des concentrations plasmatiques de valproate peuvent induire en erreur, car l'exposition au médicament peut se révéler bien plus élevée que les valeurs mesurées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hyperammoniémie, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,

Hématologique, Thrombopénie et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 1).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont les nausées, les vomissements et l'indigestion. Comme l'acide valproïque a généralement été administré conjointement avec d'autres antiépileptiques, il est impossible, dans la plupart des cas, de déterminer si les réactions indésirables mentionnées dans cette section sont dues au seul acide valproïque ou à l'association des médicaments.

Les effets indésirables signalés en association avec l'acide valproïque provenant d'essais portant sur l'épilepsie, de signalements spontanés et d'autres sources sont énumérés ci-dessous par systèmes et appareils de l'organisme.

Troubles sanguins
et du système
lymphatique :

Une thrombopénie et l'inhibition de la deuxième phase de l'agrégation plaquettaire peuvent se traduire en modification de la durée des saignements, pétéchies, contusions, formation d'hématomes, épistaxis et des hémorragies (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Thrombopénie). On a également constaté une lymphocytose, une macrocytose et une hypofibrinogénémie. Des cas de leucopénie et d'éosinophilie ont également été signalés. On a signalé des cas d'anémie, dont une anémie macrocytaire avec ou sans carence en folate, d'anémie aplasique, de pancytopénie, de myélosuppression, d'agranulocytose et de porphyrie aiguë intermittente.

Troubles cardiaques : Bradycardie.

Troubles auditifs
et labyrinthiques :

On a signalé une baisse de l'acuité auditive, soit réversible, soit irréversible; cependant, aucune relation de cause à effet n'a été établie. Des douleurs dans l'oreille ont également été signalées.

Troubles gastro-
intestinaux :

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés au début du traitement sont les nausées, les vomissements et l'indigestion. Ils sont d'ordinaire passagers et requièrent rarement l'interruption du traitement. La diarrhée, des crampes abdominales, la constipation et des troubles gingivaux (principalement l'hyperplasie gingivale) ont également été observés. On a signalé des cas de pancréatite aiguë, dont de rares cas mortels, survenus en association avec le traitement à l'acide valproïque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Pancréatite).

Un gonflement de la glande parotide a également été signalé chez les patients recevant de l'acide valproïque.

Troubles généraux
et réactions au point
d'administration :

Œdème des extrémités, de fièvre et d'hypothermie.

Troubles hépato-
bilaires :

De légères élévations des concentrations de transaminases (par exemple, la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique (SGOT) et la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT)) et de lactate déshydrogénase (LDH) sont fréquentes et semblent être proportionnelles à la dose administrée. Les essais effectués en laboratoire démontrent quelquefois également une augmentation de la concentration sérique de bilirubine et des changements anormaux lors d'autres tests de la fonction hépatique. Ces résultats pourraient refléter une hépatotoxicité potentiellement grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité grave ou fatale).

Troubles du système
immunitaire :

Réaction allergique et anaphylaxie.

Infections et
infestations :

Pneumonie et d'otite moyenne.

Épreuves de
laboratoire :

Résultats anormaux aux épreuves de la fonction thyroïdienne (y compris l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes, Anomalies de la glande thyroïde et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire).

Troubles du
métabolisme et le la
nutrition :

On a fait état de cas d'hyperammoniémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hyperammoniémie), d'hyponatrémie, de carence en biotine/biotinidase et de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. On a également signalé de rares cas du syndrome de Fanconi (dysfonctionnement du tubule rénal proximal), surtout chez des enfants. On a signalé une diminution des concentrations de carnitine, mais la pertinence clinique de ce fait demeure indéterminée. Enfin, on a fait état d'hyperglycinémie dont l'issue a été fatale chez un patient déjà atteint d'une hyperglycinémie sans cétose.

On a également signalé des cas d'anorexie avec légère perte de poids et d'augmentation de l'appétit avec léger gain de poids.

Des cas d'obésité ont été signalés après la commercialisation du produit.

Troubles
musculosquelettiques
et des tissus
conjonctifs :

De la faiblesse, une rhabdomyolyse et des douleurs osseuses ont été observées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles/rhabdomyolyse).

On a reçu des rapports de déperdition osseuse, menant potentiellement à l'ostéoporose et à l'ostéopénie, pendant un traitement à long terme par certains anticonvulsivants, y compris l'acide valproïque. Certaines études ont indiqué que les suppléments de calcium et de vitamine D pourraient être bénéfiques pour les patients qui sont en traitement prolongée par l'acide valproïque.

Des rares cas de syndrome semblable au lupus érythémateux ont été signalés.

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 :

On a constaté des effets sédatifs chez les patients qui recevaient de l'acide valproïque en monothérapie, mais ces effets se sont le plus souvent manifestés chez les patients sous traitement combiné. La sédation disparaît généralement à la suite de la réduction d'autres médicaments antiépileptiques.

On a également noté des hallucinations, une ataxie, des céphalées, un nystagmus, une diplopie, un astérisis, des « taches devant les yeux », des tremblements (peut-être liés à la dose administrée), de la confusion, une dysarthrie, des étourdissements, une hyperesthésie, des vertiges, une incoordination troubles de la mémoire, troubles cognitifs et des troubles extrapyramidaux incluant le parkinsonisme. De rares cas de coma ont été signalés chez des patients qui recevaient de l'acide valproïque seul ou conjointement avec un phénobarbital.

On a signalé des cas d'encéphalopathie, avec ou sans fièvre ou hyperammoniémie, sans manifestations d'anomalies fonctionnelles hépatiques ni concentrations plasmatiques de valproate inappropriées. La plupart des patients se sont rétablis, et leurs symptômes se sont

notablement améliorés, à la suite de l'interruption 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, Neurologique, 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).

Des cas de malformations congénitales et de troubles du développement ont aussi été signalés.

Une aggravation des convulsions (augmentation du nombre de crises convulsives, apparition de nouveaux types de convulsions ou intensification des convulsions) a été signalée chez des patients épileptiques traités par le valproate en monothérapie.

Troubles
psychiatriques :

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

Troubles rénaux
et urinaires :

Énurésie, incontinence urinaire, insuffisance rénale aigüe, néphrite tubulo-interstitielle et infections des voies urinaires.

Troubles de
l'appareil
reproducteur et des
seins :

On a signalé des cas de règles irrégulières, d'aménorrhée secondaire, d'augmentation mammaire et de galactorrhée chez les patients sous traitement à l'acide valproïque. Hyperandrogénie (hirsutisme, virilisme, acné, alopecie masculine et (ou) augmentation de la production d'androgène).

Quelques rares signalements spontanés de syndrome de Stein-Leventhal sont survenus. On n'a établi aucune relation de cause à effet.

Troubles respiratoires,
thoraciques et
médiastinaux :

Augmentation de la toux, épanchement pleural.

Troubles de la peau

et des tissus sous-cutanés :

Des cas d'alopecie (perte de cheveux) et de troubles capillaires (p.ex., texture anormale des cheveux, alteration de la couleur des cheveux, croissance pileuse anormale) transitoires et (ou) associes a la dose ont ete observes. On a egalement note, quoique rarement, les effets suivants : eruption cutanee, photosensibilite, prurit generalise, erytheme polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et petechies.

On a signale de rares cas d'epidermolyse necrosante toxique, y compris le decès d'un nourrisson de six mois qui recevait de l'acide valproique et divers autres medicaments en association. Un autre rapport d'epidermolyse necrosante toxique signale le decès d'un patient de 35 ans souffrant du sida qui prenait divers medicaments de facon concomitante et presentait des antecedents de multiples effets cutanes indesirables a la prise de medicaments.

De graves reactions cutanees ont ete signalees en cas d'administration concomitante de lamotrigine et d'acide valproique (voir INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, Interactions medicament-medicament, Tableau 1).

On a egalement signale une vasculite cutanee.

Des troubles des ongles et du lit des ongles ont aussi ete signales apres la commercialisation du produit.

Effets indesirables chez les personnes agees : Chez les personnes agees (de plus de 65 ans), on a signale des cas plus frequents de blessure accidentelle, d'infection, de douleur et, dans une moindre mesure, de somnolence et de tremblements, que chez les patients agees de 18 a 65 ans. La somnolence et les tremblements avaient tendance a etre associes a l'interruption du traitement a l'acide valproique.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Interactions medicamenteuses graves

- De rares cas de coma ont ete signales chez des patients qui recevaient de l'acide valproique seul ou conjointement avec un phenobarbital (voir Interactions medicament-medicament, Tableau 1).
- De graves reactions cutanees (comme le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont ete signalees a la suite de l'administration concomitante de lamotrigine et d'acide valproique (voir Interactions medicament-medicament, Tableau 1).

Aperçu

On a découvert que l'acide valproïque est un faible inhibiteur de certaines isoenzymes du P₄₅₀, de l'époxyde hydratase et des glucuronyl-transférases.

Les médicaments qui affectent le degré d'expression des enzymes hépatiques, en particulier celles qui élèvent la concentration de glucuronyl-transférase (tel que le ritonavir; voir le Tableau 1 ci-dessous), peuvent augmenter la clairance du valproate. Par exemple, la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital (ou la primidone) peuvent doubler la clairance du valproate. Par conséquent, les patients sous monothérapie à l'acide valproïque présentent généralement des demi-vies plus longues et des concentrations plus élevées que les patients qui reçoivent une polythérapie aux antiépileptiques.

En revanche, on s'attend à ce que les inhibiteurs des isoenzymes du cytochrome P₄₅₀, comme les antidépresseurs, n'aient que peu d'effets sur la clairance du valproate, car l'oxydation microsomale par le cytochrome P₄₅₀ est une voie métabolique secondaire relativement mineure par rapport à la glycuconjugaison et à la bêta-oxydation.

L'administration concomitante d'acide valproïque et d'autres médicaments qui se fixent fortement aux protéines (par exemple, l'acide acétylsalicylique, la carbamazépine, le dicoumarol, la warfarine, le tolbutamide et la phénytoïne) peut entraîner une altération des concentrations sériques du médicament.

Il est possible que l'acide valproïque déclenche des interactions avec d'autres médicaments pouvant causer une induction enzymatique administrés de façon concomitante; par conséquent, il est recommandé de procéder à des mesures périodiques de la concentration plasmatique de valproate au cours des premières semaines du traitement, ainsi que chaque fois que des inducteurs enzymatiques sont introduits ou abandonnés.

Interactions médicament-médicament

Le Tableau 1 fournit des informations concernant l'influence potentielle de plusieurs médicaments couramment prescrits sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque, ainsi que l'influence potentielle de l'acide valproïque sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de plusieurs médicaments couramment prescrits. La liste n'est pas et ne peut pas être exhaustive, car de nouvelles interactions sont constamment signalées. Veuillez noter que les médicaments sont indiqués par leur nom, leur famille ou leur classe pharmacologique. Il est recommandé de lire la section entière.

Tableau 1 : Sommaire des études sur les interactions médicament-médicament, comprenant les interactions importantes, les interactions qui ne sont pas importantes sur le plan clinique et les cas où aucune interaction n'a été observée			
Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Acétaminophène	EC	↔ acétaminophène	L'acide valproïque n'a eu aucun effet sur aucun paramètre pharmacocinétique de l'acétaminophène lorsqu'il était administré de façon concomitante à trois patients épileptiques.
Acétazolamide			L'administration concomitante de valproate et d'acétazolamide a été associée à des cas d'encéphalopathie et (ou) d'hyperammoniémie. Il faut surveiller étroitement les signes et symptômes d'encéphalopathie

Tableau 1 : Sommaire des études sur les interactions médicament-médicament, comprenant les interactions importantes, les interactions qui ne sont pas importantes sur le plan clinique et les cas où aucune interaction n'a été observée

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			hyperammonémiqum chez les patients traités par ces deux médicaments (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , système endocrinien/métabolisme).
Acide acétylsalicylique	EC	↑ valproate	Une étude comprenant la coadministration d'acide acétylsalicylique à des doses antipyrétiques (de 11 à 16 mg/kg) et d'acide valproïque à des patients enfants (n = 6) a révélé une diminution de la liaison protéinique et une inhibition du métabolisme du valproate. La fraction de valproate libre a augmenté de 4 fois en présence d'acide acétylsalicylique par rapport au seul acide valproïque. La voie de la bêta-oxydation, qui consiste en acide 2-E valproïque, en acide 3-OH valproïque et en acide 3-céto valproïque, a diminué de 25 % du total des métabolites excrétés avec le seul acide valproïque à 8,3 % excrétés en présence d'acide acétylsalicylique. La prudence est de mise lorsque l'on administre de l'acide valproïque conjointement avec des médicaments qui affectent la coagulation (par exemple, l'acide acétylsalicylique et la warfarine) (voir EFFETS INDÉSIRABLES).
Alcool	T	Aucune interaction pharmacocinétique	Il est possible que l'acide valproïque potentialise l'effet dépresseur de l'alcool sur le SNC.
Amitriptyline / Nortriptyline	EC	En général : ↓ amitriptyline ↓ nortriptyline Rarement : ↑ amitriptyline ↑ nortriptyline	L'administration d'une dose unique de 50 mg d'amitriptyline par voie orale à 15 volontaires normaux (10 hommes et 5 femmes) qui recevaient de l'acide valproïque (500 mg deux fois par jour) a entraîné une diminution de 21 % de la clairance plasmatique de l'amitriptyline et une diminution de 34 % de la clairance nette de la nortriptyline. De rares signalements suivant la mise sur le marché concernant l'utilisation concomitante d'acide valproïque et d'amitriptyline ayant entraîné une augmentation des concentrations d'amitriptyline et de nortriptyline ont été reçus. L'utilisation concomitante d'acide valproïque et d'amitriptyline n'a été que rarement associée à une toxicité. Il faut envisager de surveiller les concentrations d'amitriptyline chez les patients qui prennent de l'acide valproïque en concomitance avec l'amitriptyline. Il faut également envisager de baisser la dose d'amitriptyline ou de nortriptyline en présence d'acide valproïque.
Antiacides	EC	↔ valproate	Une étude comprenant la coadministration de 500 mg d'acide valproïque et d'antiacides communément administrés (Maalox®, Trisogel et Titalac™ - doses de 160 milliéquivalents) n'a révélé aucun effet sur le degré d'absorption de l'acide valproïque.
Autres : antipsychotiques, inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (MAO) et antidépresseurs tricycliques			Outre le fait qu'ils renforcent la dépression du SNC lorsqu'on les utilise de façon concomitante avec l'acide valproïque, les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la MAO peuvent abaisser le seuil épiléptogène. Il est possible que la posologie doive être ajustée pour maîtriser les crises.

Tableau 1 : Sommaire des études sur les interactions médicament-médicament, comprenant les interactions importantes, les interactions qui ne sont pas importantes sur le plan clinique et les cas où aucune interaction n'a été observée

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Antirétroviraux - Ritonavir - Lopinavir - Zidovudine - Lamivudine	É, ÉC	↓ valproate ↑ zidovudine	<p>Les inhibiteurs de la protéase, comme le lopinavir et le ritonavir, réduisent la concentration plasmatique de valproate lorsque les deux médicaments sont administrés de façon concomitante.</p> <p>Une réduction de l'effet thérapeutique du valproate a été observée chez un patient atteint de troubles bipolaires au début du traitement anti-VIH par le lopinavir/ritonavir, la zidovudine et la lamivudine.</p> <p>Chez 6 patients infectés par le VIH (séropositifs), la clairance de la zidovudine (100 mg toutes les 8 heures) était diminuée de 38 % après l'administration de valproate (250 ou 500 mg toutes les 8 heures); la demi-vie de la zidovudine était inchangée.</p>
Benzodiazépines			L'acide valproïque peut diminuer le métabolisme oxydatif hépatique de certaines benzodiazépines, ce qui entraîne une augmentation des concentrations sériques (voir Tableau 1, Diazépam et Lorazépam).
Carbamazépine / 10,11 époxy-carbamazépine	EC	↓ CBZ ↑ CBZ-E ↓ valproate	<p>L'utilisation concomitante de la carbamazépine (CBZ) et de l'acide valproïque peut entraîner une diminution des concentrations sériques et de la demi-vie du valproate, en raison d'une augmentation du métabolisme provoquée par l'activité enzymatique microsomale du foie. La surveillance des concentrations sériques est recommandée lorsque l'un ou l'autre médicament est ajouté ou retiré d'un schéma posologique existant. Les changements de la concentration sérique du métabolite de la carbamazépine appelé 10,11 époxy-carbamazépine (CBZ-E) ne seront cependant pas décelés lors d'une analyse des taux sériques de carbamazépine de routine.</p> <p>Les taux sériques de carbamazépine ont chuté de 17 %, alors que les taux de 10,11 époxy-carbamazépine ont augmenté de 45 % lors de la coadministration d'acide valproïque et de CBZ à des patients épileptiques.</p>
Antibiotiques carbapénèmes		↓ valproate	Les antibiotiques carbapénèmes (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, des crises convulsives perthérapeutiques se sont produites. 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. Si les concentrations sériques d'acide valproïque chutent de façon significative ou s'il y a détérioration de la maîtrise des

Tableau 1 : Sommaire des études sur les interactions médicament-médicament, comprenant les interactions importantes, les interactions qui ne sont pas importantes sur le plan clinique et les cas où aucune interaction n'a été observée

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			crises, il serait approprié d'envisager un traitement antibactérien ou anticonvulsivant alternatif (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interaction avec les antibiotiques carbapénèmes).
Chlorpromazine	EC	↑ valproate	Une étude qui comprenait l'administration de 100 à 300 mg/jour de chlorpromazine à des patients schizophréniques recevant déjà de l'acide valproïque (200 mg deux fois par jour) a révélé une augmentation de 15 % des concentrations plasmatiques minimales de valproate. Cette augmentation n'est pas considérée comme étant importante sur le plan clinique.
Cholestyramine		↓ valproate	La cholestyramine peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de valproate lorsque ces deux médicaments sont administrés en concomitance.
Cimétidine	T	↑ valproate	La cimétidine peut diminuer la clairance et prolonger la demi-vie de l'acide valproïque en apportant une modification à son métabolisme. Chez les patients recevant de l'acide valproïque, les concentrations sériques d'acide valproïque doivent être surveillées lors de l'instauration, de l'augmentation, de la diminution ou de l'interruption d'un traitement à la cimétidine. La dose d'acide valproïque doit être ajustée en conséquence.
Clonazépam	T	Aucune interaction pharmacocinétique	L'utilisation concomitante d'acide valproïque et de clonazépam peut provoquer un état d'absence chez les patients qui ont des antécédents de crises de type absence.
Clozapine	EC	Aucune interaction	On n'a observé aucune interaction chez des patients psychotiques (n = 11) lors de la coadministration d'acide valproïque et de clozapine.
Diazépam	EC	↑ diazépam	Le valproate déplace le diazépam de ses sites de liaison sur l'albumine plasmatique et inhibe son métabolisme. La coadministration d'acide valproïque (1500 mg par jour) a augmenté la fraction de diazépam libre (10 mg) de 90 % chez des volontaires en bonne santé (n = 6). La clairance plasmatique et le volume de distribution du diazépam libre ont été réduits respectivement de 25 % et de 20 % en présence de valproate. La demi-vie d'élimination du diazépam est restée la même après l'ajout de valproate.
Produits contenant des oestrogènes	É, ÉC, T	↓ valproate	Les produits contenant des oestrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des oestrogènes, peuvent faire augmenter la clairance du valproate, ce qui peut entraîner une diminution de la concentration sérique du valproate et, potentiellement, une augmentation de la fréquence des crises. Les prescripteurs doivent surveiller le taux plasmatique de valproate et la réponse clinique (maîtrise de l'épilepsie) à l'ajout ou à l'arrêt d'un traitement par des produits contenant des oestrogènes.
Éthosuximide	EC	↑ éthosuximide	Le valproate inhibe le métabolisme de l'éthosuximide. L'administration d'une dose unique d'éthosuximide de 500 mg conjointement avec de l'acide valproïque (de 800 à 1600 mg/jour) à des volontaires en bonne santé (n = 6) s'est

Tableau 1 : Sommaire des études sur les interactions médicament-médicament, comprenant les interactions importantes, les interactions qui ne sont pas importantes sur le plan clinique et les cas où aucune interaction n'a été observée

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			accompagnée d'une prolongation de 25 % de la demi-vie d'élimination de l'éthosuximide et d'une diminution de 15 % de sa clairance totale par rapport à la seule éthosuximide. Les patients qui reçoivent de l'acide valproïque et de l'éthosuximide, en particulier ceux qui prennent également d'autres anticonvulsivants, doivent être surveillés pour déceler tout changement des concentrations sériques des deux médicaments.
Felbamate	EC	↑ valproate	Une étude comprenant la coadministration de 1200 mg/jour de felbamate et d'acide valproïque à des patients épileptiques (n = 10) a révélé une augmentation du pic moyen de valproate de 35 % (de 86 à 115 mcg/mL) comparativement au seul acide valproïque. L'augmentation de la dose de felbamate à 2400 mg/jour a augmenté le pic moyen de valproate à 133 mcg/mL (une augmentation supplémentaire de 16 %). Il peut être nécessaire de diminuer la posologie de l'acide valproïque lors de l'instauration d'un traitement au felbamate. De plus faibles doses d'acide valproïque peuvent se révéler nécessaires lorsqu'on l'utilise de façon concomitante avec le felbamate.
Halopéridol	EC	↔ valproate	Une étude qui comprenait l'administration de 6 à 10 mg/jour de halopéridol à des patients schizophréniques recevant déjà de l'acide valproïque (200 mg deux fois par jour) n'a révélé aucun changement significatif des concentrations plasmatiques minimales de valproate.
Lamotrigine	EC	↑ lamotrigine ↓ valproate	Les effets de l'acide valproïque sur la lamotrigine ont été étudiés chez 6 sujets masculins en bonne santé. Chaque sujet a reçu une dose unique de lamotrigine pure par voie orale conjointement avec 6 doses de 200 mg d'acide valproïque administrée toutes les 8 heures, la première étant administrée une heure avant l'administration de la lamotrigine. L'administration d'acide valproïque a réduit la clairance totale de la lamotrigine de 21 % et a prolongé la demi-vie d'élimination plasmatique de 37,4 heures à 48,3 heures (p < 0,005). La clairance rénale de la lamotrigine n'a pas changé. Lors d'une étude portant sur l'état stationnaire chez 10 volontaires en bonne santé, la demi-vie d'élimination de la lamotrigine a augmenté de 26 à 70 heures avec l'administration concomitante de valproate (une augmentation de 165 %). Dans une étude portant sur 16 patients épileptiques, l'acide valproïque a doublé la demi-vie d'élimination de la lamotrigine. Dans le cadre d'une étude ouverte, des patients qui ont reçu des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (par exemple, de la carbamazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital ou de la primidone) ont présenté une demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la lamotrigine de 14 heures, alors que la demi-vie d'élimination était de 30 heures chez les patients qui prenaient de l'acide valproïque plus un inducteur enzymatique antiépileptique.

Tableau 1 : Sommaire des études sur les interactions médicament-médicament, comprenant les interactions importantes, les interactions qui ne sont pas importantes sur le plan clinique et les cas où aucune interaction n'a été observée

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			<p>Cette dernière valeur est semblable à la demi-vie de la lamotrigine mesurée dans le cadre d'une monothérapie, ce qui indique que l'acide valproïque pourrait contrer les effets de l'inducteur enzymatique. Si l'on met fin au traitement à l'acide valproïque chez un patient qui reçoit de la lamotrigine et un inducteur enzymatique antiépileptique, il est possible que les concentrations sériques de lamotrigine chutent. Les patients qui reçoivent un traitement par association d'antiépileptiques nécessitent une surveillance étroite lors de l'instauration, de l'interruption ou de l'ajustement de la dose d'un nouvel agent.</p> <p>De graves réactions cutanées (comme le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été signalées à la suite de l'administration concomitante de lamotrigine et d'acide valproïque.</p>
Lithium	EC	↔ lithium	<p>Au cours d'une étude croisée à doses multiples en double insu contrôlée par placebo portant sur 16 volontaires masculins en bonne santé, les paramètres pharmacocinétiques du lithium n'ont pas été modifiés par la présence ou par l'absence de valproate. Cependant, la présence de lithium a entraîné une augmentation de 11 % à 12 % de la SSC et de la C_{max} du valproate. La T_{max} avait également diminué. Bien que ces changements soient significatifs sur le plan statistique, il est peu probable qu'ils aient une quelconque importance sur le plan clinique.</p> <p>La coadministration d'acide valproïque (500 mg deux fois par jour) et de carbonate de lithium (300 mg trois fois par jour) à des volontaires masculins normaux (n = 16) n'a eu aucun effet sur la cinétique de l'état stationnaire du lithium.</p>
Lorazépam	EC	↑ lorazépam	<p>L'administration concomitante d'acide valproïque (500 mg deux fois par jour) et de lorazépam (1 mg deux fois par jour) chez des volontaires masculins normaux (n = 9) était accompagnée d'une chute de 17 % de la clairance plasmatique du lorazépam. Cette chute n'est pas considérée comme étant importante sur le plan clinique.</p>
Nimodipine	EC	↑ nimodipine	<p>Le traitement concomitant d'acide valproïque peut augmenter de 50% les concentrations plasmatiques de nimodipine.</p>
Olanzapine	EC	↓ olanzapine	<p>L'acide valproïque peut réduire les concentrations plasmatiques d'olanzapine. L'administration concomitante d'une seule dose de 5 mg d'olanzapine chez 10 volontaires sains non épileptiques recevant 1000 mg de 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 comprimés à libération prolongée de divalproex de sodium. On ne connaît pas l'importance clinique de ce phénomène.</p>

Tableau 1 : Sommaire des études sur les interactions médicament-médicament, comprenant les interactions importantes, les interactions qui ne sont pas importantes sur le plan clinique et les cas où aucune interaction n'a été observée

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Contraceptifs oraux stéroïdiens	EC	Aucune interaction pharmacocinétique	<p>Certaines données semblent indiquer l'existence d'une association entre l'utilisation de certains médicaments antiépileptiques pouvant provoquer une induction enzymatique et l'échec des contraceptifs oraux. On pourrait expliquer cette interaction en partie par le fait que les inducteurs enzymatiques font en fait baisser les concentrations plasmatiques des hormones stéroïdes pertinentes, ce qui entraîne une ovulation non prévenue. Cependant, d'autres mécanismes, qui ne sont pas associés à l'induction enzymatique, peuvent contribuer à l'échec des contraceptifs oraux. L'acide valproïque n'est pas un fort inducteur enzymatique; l'on ne s'attend donc pas à ce qu'il diminue les concentrations des hormones stéroïdes. Cependant, les données cliniques concernant l'interaction de l'acide valproïque et des contraceptifs oraux sont très limitées.</p> <p>L'administration d'une dose unique d'éthinylestradiol (50 mcg)/lévonorgestrel (250 mcg) à six femmes sous traitement à l'acide valproïque (200 mg deux fois par jour) pendant deux mois n'a révélé aucune interaction pharmacocinétique.</p>
Phénobarbital	EC É	↑ phénobarbital ↓ valproate	<p>Le phénobarbital augmente le métabolisme de l'acide valproïque et, par là, augmente les taux de métabolites de l'acide valproïque. Par conséquent, il faut surveiller attentivement les signes et symptômes d'hyperammoniémie chez les patients traités par ce médicament.</p> <p>On a découvert que le valproate inhibe le métabolisme du phénobarbital. La coadministration d'acide valproïque (250 mg deux fois par jour pendant 14 jours) et de phénobarbital à des sujets normaux (n = 6) a entraîné une prolongation de 50 % de la demi-vie et une chute de 30 % de la clairance plasmatique du phénobarbital (dose unique de 60 mg). La fraction de la dose de phénobarbital éliminée sous forme inchangée a augmenté de 50 % en présence de valproate.</p> <p>Certaines données semblent indiquer une grave dépression du SNC, avec ou sans élévation des concentrations sériques de barbituriques ou de valproate. Tous les patients sous traitement concomitant aux barbituriques doivent être surveillés de près pour déceler toute toxicité neurologique. Il convient, dans la mesure du possible, d'obtenir les concentrations sériques de barbiturique et de diminuer la posologie du barbiturique, s'il y a lieu.</p>
Phénytoïne	EC É	↑ phénytoïne ↓ valproate	<p>La phénytoïne augmente le métabolisme de l'acide valproïque et, par là, augmente les taux de métabolites de l'acide valproïque. Par conséquent, il faut surveiller attentivement les signes et symptômes d'hyperammoniémie chez les patients traités par ce médicament.</p> <p>Le valproate déplace la phénytoïne de ses sites de liaison sur l'albumine plasmatique et inhibe son métabolisme hépatique.</p>

Tableau 1 : Sommaire des études sur les interactions médicament-médicament, comprenant les interactions importantes, les interactions qui ne sont pas importantes sur le plan clinique et les cas où aucune interaction n'a été observée

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			<p>L'administration concomitante d'acide valproïque (400 mg trois fois par jour) et de phénytoïne (250 mg) chez des volontaires normaux (n = 7) était associée à une augmentation de 60 % de la fraction de phénytoïne libre. La clairance plasmatique totale et le volume de distribution apparent de la phénytoïne ont augmenté de 30 % en présence de valproate. La clairance et le volume de distribution apparent de la phénytoïne libre ont chuté de 25 %.</p> <p>On a signalé chez des patients épileptiques des manifestations de crises survenant malgré la prise d'anticonvulsivants avec l'association d'acide valproïque et de phénytoïne. Il convient d'ajuster la posologie de la phénytoïne selon les exigences de la situation clinique.</p>
Primidone	T	↑ phénobarbital	La primidone est métabolisée en barbiturique (phénobarbital); par conséquent, elle peut être impliquée dans une interaction semblable ou identique à celle de l'acide valproïque et du phénobarbital.
Propofol		↑ propofol	L'acide valproïque peut inhiber le métabolisme du propofol, augmentant ainsi l'exposition au propofol. Des réductions de 26 à 35 % de la dose de propofol ont été notées lors de l'administration concomitante avec de l'acide valproïque. La dose normale de propofol peut être excessive pour les patients recevant de l'acide valproïque par voie orale et peut entraîner des complications ou retarder la récupération après l'anesthésie associée au traitement par les électrochocs.
Quétiapine			L'administration concomitante de valproate et de quétiapine peut augmenter le risque de neutropénie/leucopénie.
Rifampine	EC	↓ valproate	Une étude qui comprenait l'administration d'une dose unique d'acide valproïque (7 mg/kg) 36 heures après l'administration quotidienne de rifampine au coucher pendant 5 jours (600 mg) a révélé une augmentation de 40 % de la clairance totale du valproate. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de l'acide valproïque lorsqu'il est coadministré avec la rifampine.
Rufinamide		↑ rufinamide	L'acide valproïque peut entraîner une augmentation liée à la dose de la concentration plasmatique de rufinamide. Cette augmentation est dépendante de la concentration d'acide valproïque. La prudence est de mise, particulièrement chez les enfants, car cet effet est plus important dans cette population de patients.
Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS)	E	↑ valproate	Certaines données semblent indiquer que les ISRS inhibent le métabolisme de l'acide valproïque, ce qui entraîne des concentrations de valproate plus élevées que prévu.
Tolbutamide	T	↑ tolbutamide	Selon des expériences <i>in vitro</i> , la fraction libre de tolbutamide a augmenté de 20 % à 50 % lorsqu'on a ajouté ce produit à des échantillons de plasma prélevés chez des patients traités à l'acide valproïque. On ignore la pertinence

Tableau 1 : Sommaire des études sur les interactions médicament-médicament, comprenant les interactions importantes, les interactions qui ne sont pas importantes sur le plan clinique et les cas où aucune interaction n'a été observée

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			clinique de ce déplacement.
Topiramate	EC	Effet inconnu	<p><u>Hyperammoniémie</u> : L'administration concomitante de valproate et de topiramate a été associée à des cas d'encéphalopathie et (ou) d'hyperammoniémie. Il faut surveiller étroitement les signes et symptômes d'encéphalopathie hyperammonémique chez les patients traités par ces deux médicaments (voir aussi CONTRE-INDICATIONS, en présence d'anomalies connues du cycle de l'urée et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme).</p> <p><u>Hypothermie</u> : L'administration concomitante de topiramate et d'acide valproïque a également été associée à l'hypothermie chez les patients qui ont bien toléré l'un ou l'autre des médicaments en monothérapie. Les taux d'ammoniac dans le sang doivent 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 augmenté la fraction libre de la warfarine de 32,6 % au maximum. On ignore la pertinence thérapeutique de cette augmentation; cependant, des tests de coagulation doivent être effectués en cas d'instauration d'un traitement à l'acide valproïque chez des patients qui prennent des anticoagulants.</p> <p>La prudence est de mise lorsque l'on administre de l'acide valproïque conjointement avec des médicaments qui affectent la coagulation (voir EFFETS INDÉSIRABLES).</p>

Légende : E = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique.

Interactions médicament-aliment

La coadministration d'acide valproïque et d'aliments ne cause aucun problème clinique dans la prise en charge des patients épileptiques.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions entre le valproate et les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

L'acide valproïque est partiellement excrété dans l'urine sous forme de métabolite contenant des cétones, ce qui peut entraîner une fausse interprétation du test de cétonurie.

On a signalé des résultats anormaux de test de la fonction thyroïde associés à l'acide valproïque; on ignore la signification clinique de ce phénomène (voir MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes, Anomalies de la glande thyroïde).

Effets du médicament sur le style de vie

Se reporter aux sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, conduite d'un véhicule et activités dangereuses.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les patients qui reçoivent un traitement par association d'antiépileptiques nécessitent une surveillance étroite lors de l'instauration, de l'interruption ou de l'ajustement de la dose d'un nouvel agent (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Lorsque la posologie de Sandoz Valproic (acide valproïque) est augmentée, les concentrations sanguines de phénobarbital ou de phénytoïne peuvent changer (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il ne faut pas mettre subitement fin au traitement aux antiépileptiques chez les patients à qui le médicament est administré pour prévenir des crises graves, en raison de la forte possibilité de précipiter l'état de mal épileptique accompagné d'hypoxie et du danger de mort.

Toute modification de la posologie et de l'administration, ou tout ajout ou interruption de médicaments concomitants, doivent être généralement accompagnés d'une étroite surveillance de l'état clinique et des concentrations plasmatiques de valproate.

Lorsque la modification du traitement comprend des médicaments dont on sait qu'ils sont inducteurs des enzymes microsomales du foie (par exemple, la carbamazépine) ou d'autres médicaments qui présentent des interactions avec le valproate (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES), il est conseillé de surveiller les concentrations sériques de valproate.

Posologie chez les personnes âgées : En raison d'une diminution de la clairance libre du valproate et d'une sensibilité potentiellement accrue à la somnolence chez les personnes âgées, la dose de départ doit être réduite. Il faut augmenter la posologie plus lentement et surveiller régulièrement l'apport hydrique et nutritionnel, ainsi que l'apparition de toute déshydratation, somnolence, infection urinaire et de tout autre effet indésirable. Une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par Sandoz Valproic doivent être envisagées chez les patients dont l'apport nutritionnel ou hydrique est réduit et chez les patients qui présentent une somnolence excessive. La dose thérapeutique définitive doit être obtenue selon la réponse clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie [≥ 65 ans]).

Effets indésirables proportionnels à la dose administrée : La fréquence des effets indésirables (concentration particulièrement élevée d'enzymes du foie et thrombopénie) pourrait être proportionnelle à la dose administrée. La probabilité de la thrombopénie semble augmenter considérablement à des concentrations totales de valproate de ≥ 110 mcg/mL [femmes] ou de \geq

135 mcg/mL [hommes] (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Effets indésirables proportionnels à la dose administrée : thrombopénie). Par conséquent, il faut prendre en considération l'avantage lié à l'amélioration de l'effet thérapeutique associé à des doses plus élevées contre la possibilité d'une plus grande incidence d'effets indésirables.

Posologie recommandée et adaptation posologique

Sandoz Valproic (acide valproïque) est administré par voie orale. La dose initiale recommandée est de 15 mg/kg/jour; on l'augmente de 5 à 10 mg/kg/jour à intervalles d'une semaine jusqu'à ce que les crises soient maîtrisées ou jusqu'à ce que les effets indésirables excluent toute augmentation supplémentaire.

La dose maximale recommandée est de 60 mg/kg/jour. Lorsque la dose quotidienne totale dépasse 250 mg, elle doit être administrée selon un schéma posologique fractionné (Tableau 2).

Poids		Dose quotidienne totale (en mg)	Nombre de capsules de 250 mg		
			Dose 1	Dose 2	Dose 3
kg	lb				
10 - 24,9	22 - 54,9	250	0	0	1
25 - 39,9	55 - 87,9	500	1	0	1
40 - 59,9	88 - 131,9	750	1	1	1
60 - 74,9	132 - 164,9	1000	1	1	2
75 - 89,9	165 - 197,9	1250	2	1	2

Concentrations sanguines thérapeutiques : On n'a établi aucune bonne corrélation entre la dose quotidienne, la concentration sérique totale de valproate et l'effet thérapeutique. Cependant, les concentrations sériques thérapeutiques de valproate chez la plupart des patients épileptiques vont de 50 à 100 mcg/mL (de 350 à 700 micromoles/L). Chez certains patients, l'épilepsie peut être maîtrisée avec des concentrations sériques plus faibles ou plus élevées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Conversion de l'acide valproïque au divalproex sodium : Les comprimés entérosolubles de divalproex sodium se dissocient pour former l'ion valproate dans le tube digestif. Les comprimés de divalproex sodium sont absorbés de façon uniforme et fiable; cependant, en raison de leur enrobage entérosoluble, l'absorption est retardée d'une heure par rapport à celle de l'acide valproïque.

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

Chez les patients qui étaient auparavant sous traitement à l'acide valproïque, il faut instaurer le divalproex sodium selon le même schéma posologique quotidien. Une fois que le traitement au divalproex sodium est stabilisé chez les patients, un schéma posologique de deux ou trois administrations par jour peut être instauré chez certains d'entre eux. Les changements de posologie et d'administration du divalproex sodium ou des médicaments concomitants doivent être accompagnés d'une surveillance accrue des concentrations plasmatiques de valproate et des

autres médicaments, ainsi que de l'état clinique du patient.

Fillettes, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes: Le traitement par l'acide valproïque doit être instauré et supervisé par un spécialiste ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'épilepsie. Le traitement ne doit être instauré que si les autres traitements possibles sont inefficaces ou ne sont pas tolérés, et les avantages et les risques du traitement doivent être reconsidérés avec soin lors des réévaluations périodiques du traitement. L'acide valproïque doit, de préférence, être prescrit en monothérapie, à la plus faible dose efficace possible. La dose quotidienne doit être divisée en au moins deux doses uniques. Les données disponibles suggèrent que les polythérapies antiépileptiques comprenant le valproate sont associées à un risque plus élevé de malformations congénitales que le valproate utilisé en monothérapie. Par conséquent, la monothérapie doit être privilégiée lorsque cela est possible.

Dose oubliée

Le patient ne doit pas soudainement interrompre la prise de ses médicaments, car il courrait le risque de voir la fréquence de ses crises augmenter.

Si le patient oublie de prendre une dose, il ne doit pas la remplacer en doublant la dose suivante. Il doit prendre sa dose régulière prévue et essayer de ne plus oublier aucune dose.

Administration

Sandoz Valproic peut être administré avec ou sans aliments.

Les patients qui ressentent une irritation du tube digestif peuvent bénéficier de l'administration concomitante du médicament et d'aliments, ou d'une augmentation progressive de la dose à partir d'une faible concentration initiale. Les capsules doivent être avalées sans être mâchées afin d'éviter une irritation locale de la bouche et de la gorge. La coadministration de Sandoz Valproic (acide valproïque) et d'aliments ne cause aucun problème clinique dans la prise en charge des patients épileptiques.

SURDOSAGE

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

Le surdosage avec l'acide valproïque peut entraîner de la somnolence, une hypotonie musculaire, une hyporéflexie, un myosis, une insuffisance respiratoire, une hypotension, une acidose métabolique, un blocage cardiaque, un coma profond et un collapsus cardiovasculaire (état de choc). Des cas d'hypertension intracrânienne associée à un œdème cérébral ont été signalés. Bien qu'on ait signalé des cas de décès, certains patients se sont rétablis après l'atteinte de concentrations de valproate pouvant s'élever à 2120 mcg/mL.

Dans un cas signalé de surdosage de l'acide valproïque après avoir ingéré 36 g en association avec du phénobarbital et de la phénytoïne, le patient est tombé dans un coma profond. Un électroencéphalogramme (EEG) a enregistré un ralentissement diffus, compatible avec l'état de conscience. Le patient s'est rétabli sans incident.

En situation de surdose, la fraction du médicament qui n'est pas liée aux protéines est élevée, et l'hémodialyse, ou une hémodialyse couplée à une hémoperfusion peut entraîner une élimination considérable du médicament. Les avantages d'un lavage gastrique ou de vomissements varient selon le temps écoulé depuis l'ingestion. Comme l'acide valproïque est très rapidement absorbé, le lavage gastrique peut avoir des avantages limités. Les mesures générales de soutien doivent être apportées, en prêtant une attention particulière à la prévention de l'hypovolémie et au maintien d'une diurèse adéquate.

On a signalé que la naloxone peut inverser les effets de dépression sur le SNC liés à un surdosage de l'acide valproïque. Comme la naloxone peut également théoriquement inverser les effets antiépileptiques de l'acide valproïque, il faut l'utiliser avec précaution.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Mode d'action

L'acide valproïque a des propriétés anticonvulsivantes. Bien que son mécanisme d'action n'ait pas encore été établi, on a émis la suggestion que son activité est liée à une augmentation des concentrations cérébrales de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). On ignore son effet sur la membrane neuronale.

Pharmacodynamie

On n'a établi aucune bonne corrélation entre la dose quotidienne, la concentration sérique et l'effet thérapeutique. Dans le traitement de l'épilepsie, on pense que l'éventail des concentrations plasmatiques thérapeutiques va de 50 à 100 mcg/mL (de 350 à 700 micromole/L) du valproate total. Chez certains patients, l'épilepsie peut être maîtrisée avec des concentrations sériques plus faibles ou plus élevées que cet éventail (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pharmacocinétique

Absorption : L'acide valproïque est rapidement absorbée après son administration par voie orale. Les pics sériques surviennent en général entre 1 et 4 heures après l'administration d'une dose unique par voie orale. Un léger retard d'absorption survient lorsque le médicament est administré avec les repas, mais cela n'affecte aucunement l'absorption totale.

Distribution : L'acide valproïque est rapidement distribué dans tout l'organisme, et le médicament se fixe fortement aux protéines plasmatiques chez l'homme (90 %). Une augmentation de la dose peut entraîner une diminution du degré de liaison protéinique et des changements variables de la clairance et de l'élimination de l'acide valproïque.

Liaison protéinique

La fixation du valproate aux protéines plasmatiques dépend de la concentration, et la fraction libre augmente d'environ 10 % à 40 mcg/mL à 18,5 % à 130 mcg/mL. La liaison protéinique du valproate est diminuée chez les personnes âgées, chez les patients atteints de maladies chroniques du foie, d'insuffisance rénale, d'hyperlipidémie, et en présence d'autres médicaments (par

exemple, avec l'acide acétylsalicylique). En revanche, le valproate peut déplacer certains médicaments fixés aux protéines (par exemple, la phénytoïne, la carbamazépine, la warfarine et le tolbutamide) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES pour de plus amples renseignements sur les interactions pharmacocinétiques du valproate avec d'autres médicaments).

Distribution dans le SNC

Les concentrations de valproate dans le liquide céphalorachidien (LCR) équivalent environ aux concentrations du valproate libre dans le plasma (allant de 7 à 25 % de la concentration totale).

Métabolisme : Le valproate est métabolisé quasi exclusivement par le foie. Chez les patients adultes sous monothérapie, entre 30 et 50 % d'une dose administrée apparaît dans l'urine sous forme glycuconjuguée. L'autre voie métabolique importante est la bêta-oxydation mitochondriale, qui représente en général plus de 40 % de la dose. En règle générale, moins de 15 % à 20 % de la dose est éliminée par d'autres mécanismes oxydatifs. Moins de 3 % d'une dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme intacte.

En raison de la fixation saturable du valproate aux protéines plasmatiques, la relation entre la dose et la concentration totale de valproate n'est pas linéaire; la concentration n'augmente pas proportionnellement à la dose, mais augmente plutôt dans une moindre mesure. La cinétique du médicament libre est linéaire.

Excrétion : La clairance plasmatique moyenne et le volume de distribution du valproate total atteignent respectivement 0,56 L/h/1,73 m² et 11 L/1,73 m². La clairance plasmatique moyenne et le volume de distribution du valproate libre sont respectivement de 4,6 L/h/1,73 m² et de 92 L/1,73 m². Ces valeurs estimées s'appliquent principalement aux patients qui ne prennent aucun médicament qui affecte les complexes enzymatiques du métabolisme hépatique. Par exemple, les patients qui prennent des inducteurs enzymatiques antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital) élimineront le valproate plus rapidement. À cause de ces fluctuations de la clairance de l'acide valproïque, il convient d'intensifier la surveillance des concentrations de valproate et des médicaments pris de façon concomitante à chaque introduction ou interruption d'un médicament inducteur enzymatique.

L'élimination de l'acide valproïque et de ses métabolites se fait principalement dans les urines, avec de petites quantités dans les fèces et dans l'air expiré. Une très petite quantité de médicament mère non métabolisé est éliminé dans les urines.

La demi-vie sérique (t_{1/2}) de l'acide valproïque se situe généralement entre 6 et 16 heures. On constate généralement des demi-vies proches de la limite inférieure de la fourchette susmentionnée chez les patients qui prennent d'autres médicaments antiépileptiques pouvant provoquer une induction enzymatique.

Populations particulières et états pathologiques

Nouveau-nés et nourrissons : Au cours des 2 premiers mois de la vie, les nouveau-nés ont une capacité notablement diminuée d'éliminer le valproate, par comparaison avec les enfants et les adultes. Cela provient de la clairance réduite (peut-être due au retard de développement de la glucuronosyltransférase et d'autres complexes enzymatiques impliqués dans l'élimination du valproate) ainsi que d'un volume de distribution accru (dû en partie à une fixation réduite aux protéines plasmatiques). Par exemple, dans une étude, la demi-vie chez les nouveau-nés de moins

de 10 jours allait de 10 à 67 heures, alors qu'elle s'étalait entre 7 et 13 heures chez des enfants de plus de 2 mois.

Pédiatrie : Les patients de 3 mois à 10 ans ont des clairances de 50 % plus élevées selon le poids (c'est-à-dire en L/min/kg) que les adultes. Après l'âge de 10 ans, les paramètres pharmacocinétiques des enfants sont approximativement les mêmes que ceux des adultes.

Gériatrie : On a démontré que la capacité des personnes âgées (tranche d'âge de 68 à 89 ans) d'éliminer le valproate est réduite par rapport à celle des jeunes adultes (tranche d'âge de 22 à 26 ans). La clairance intrinsèque est réduite de 39 %; la fraction libre augmente de 44 % (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sexe : Il n'existe aucune différence de clairance libre (corrigée en fonction de la surface du corps) entre les hommes et les femmes (respectivement $4,8 \pm 0,17$ et $4,7 \pm 0,07$ L/h par $1,73 \text{ m}^2$).

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

Insuffisance hépatique : Voir la déclaration concernant les anomalies fonctionnelles hépatiques et les décès qui y sont associés dans les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité grave ou fatale.

Insuffisance rénale : voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Rénal, Insuffisance rénale.

Polymorphisme génétique : on ne possède aucune donnée en matière de polymorphisme génétique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les capsules de 250 mg de Sandoz Valproic doivent être conservées entre 15 et 30 °C, à l'abri de la chaleur et de l'humidité. Garder la bouteille bien fermée entre deux utilisations.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Les capsules de 250 mg de Sandoz Valproic (acide valproïque) contiennent les ingrédients non médicamenteux suivants : dioxyde de titane, FD&C jaune No.6, huile de maïs, gélatine, glycérine, méthylparabène*, propylparabène*.

*Le méthylparabène et le propylparabène peuvent causer des réactions allergiques (qui peuvent apparaître plus tard).

Présentation des formes posologiques

Chaque capsule en gélatine molle de couleur orange contient 250 mg d'acide valproïque et porte la marque « SZ 250 ». Bouteilles de 100 et de 500 capsules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

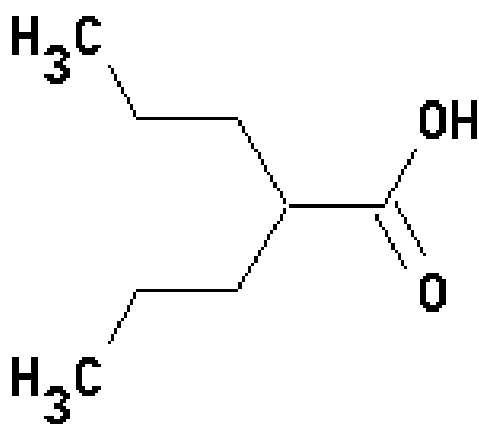
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom propre : acide valproïque

Nom chimique : acide 2-propylpentanoïque ou acide dipropylacétique

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

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : l'acide valproïque est un liquide huileux incolore, très soluble dans les solvants organiques et légèrement soluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Les tableaux suivants présentent les résumés des données comparatives relatives à la biodisponibilité des capsules d'acide valproïque de Sandoz et du produit de référence canadien, respectivement à jeun et alimenté. L'étude suivait une conception croisée à répartition aléatoire, à dose orale unique, en carré latin 4 x 4, avec une période d'élimination d'une semaine. Vingt-quatre hommes volontaires non fumeurs ont participé à l'étude, et tous l'ont terminé.

À jeun

Acide valproïque (1× 250 mg) À partir de données mesurées
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Test Sandoz Valproic	Référence Depakene®[†]	Ratio en % des moyennes géométriques	95 % Intervalle de confiance
SSC _T mcg/mL·h	417,11 426,0 (20,4)	411,84 420,1 (19,9)	102,2	98,0 - 106,5
SSC _∞ mcg/mL·h	460,24 472,6 (23,2)	455,63 468,7 (24,7)	101,7	97,1 - 106,5
C _{max} mcg/mL·h	28,52 29,18 (23,2)	28,77 29,45 (23,2)	98,5	91,3 - 106,4
Tmax [§] (h)	1,83 (59,5)	2,63 (57,3)		
T _{1/2} [§] (h)	13,95 (18,7)	13,83 (27,1)		

[†] Les capsules de Depakene® de 250 mg ont été fabriquées par Abbott Canada.

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

Alimenté

Acide valproïque (1× 250 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Test Sandoz Valproic	Référence Depakene®[†]	Ratio en % des moyennes géométriques	95 % Intervalle de confiance
SSC _T mcg/mL·h	391,10 397,4 (17,9)	404,21 410,5 (17,7)	96,5	92,6 - 100,6
SSC _∞ mcg/mL·h	425,14 432,9 (18,9)	450,22 462,6 (25,8)	97,1	92,7 - 101,8
C _{max} mcg/mL·h	23,81 24,38 (24,8)	24,90 25,19 (15,6)	94,8	87,8 - 102,4
T _{max} [§] (h)	4,71 (26,4)	4,46 (26,9)		
T _{1/2} [§] (h)	13,53 (17,6)	13,76 (30,7)		

[†] Les capsules de Depakene® de 250 mg ont été fabriquées par Abbott Canada

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Animaux

On a démontré que l'acide valproïque est efficace contre plusieurs types de convulsions provoquées de façon chimique ou électrique chez diverses espèces animales. Ces convulsions étaient provoquées par électrochoc maximal, électrochoc à basse fréquence, sevrage de CO₂, pentylène-tétrazole, cobalt, bémégride, bicuculline et le 1-glutamate. De nombreuses formes de crises provoquées par la lumière ou les bruits sont également bloquées avec efficacité par l'acide valproïque.

Dans les études portant sur les animaux, des doses d'acide valproïque de 175 mg/kg ou inférieures n'avaient aucun effet sur l'activité locomotrice et les réponses conditionnées au renforcement positif.

Des doses supérieures à 175 mg/kg ont inhibé les comportements spontanés et conditionnés chez la souris et le rat, et ont affecté la coordination des membres antérieurs chez le rat. La suppression des potentiels cérébraux spontanés et évoqués a également été établie avec ces doses plus élevés.

Des doses d'acide valproïque de 175 mg/kg ou inférieures avaient peu ou pas d'effet sur le système nerveux autonome, le système cardiovasculaire, la respiration, la température corporelle, les réponses inflammatoires, la contraction des muscles lisses ou l'activité rénale. Des doses de 22, 43 et 86 mg/kg administrées à des animaux par voie intraveineuse ont provoqué des chutes très passagères de la tension artérielle, suivies d'augmentations compensatoires.

Le valproate de sodium injectable a provoqué une diminution de l'activité, des cas d'ataxie, de dyspnée, de prostration et de décès chez le rat et la souris exposés à des doses supérieures à 200 mg/kg.

TOXICOLOGIE

L'expérimentation initiale sur les animaux a été effectuée avec le valproate de sodium, alors que la plupart des recherches récentes ont utilisé l'acide valproïque. Le facteur de conversion est tel que 100 mg du sel de sodium équivaut à 87 mg de l'acide. Les références au dosage sont exprimées en termes d'activité de l'acide valproïque.

Toxicité aiguë

On a déterminé la présence d'une toxicité aiguë chez plusieurs espèces animales avec une administration par voie orale, intraveineuse, intrapéritonéale et sous-cutanée. La dose létale médiane administrée par voie orale chez le rat et le chien adultes s'élevait environ à 1 à 2 g/kg. La toxicité était semblable pour les deux sexes; cependant, elle avait tendance à être plus élevée chez les rats nouveau-nés, chez les rats de 14 jours et chez les jeunes rats adultes. Les signes de toxicité étaient des signes de dépression du système nerveux central. Les dommages particuliers aux organes étaient limités à des débris cellulaires dans le tissu réticuloendothélial et une légère dégénérescence graisseuse du foie.

De fortes doses administrées par voie orale (plus de 500 mg/kg) ont produit une irritation du tube

digestif chez le rat.

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

Des comprimés de divalproex sodium gastrorésistants et entérosolubles pulvérisés (équivalents à 250 mg d'acide valproïque), suspendus dans une solution de méthylcellulose à 0,2 %, ont été administrés par voie orale à des souris et des rats des deux sexes (10/sexe/espèce/groupe) à des doses allant de 1,74 à 4,07 g/kg. La dose létale médiane par voie orale (DL₅₀) allait de 2,06 à 2,71 g/kg. On n'a observé aucune différence systématique liée au sexe ou à l'espèce.

Des signes de dépression du système nerveux central, comme la diminution de l'activité, l'ataxie et le sommeil, ont été observés. Lors de l'autopsie, on a observé une décoloration ou un épaississement de la muqueuse glandulaire chez 2 rates seulement, traitées avec 2,71 g/kg, qui sont mortes extrêmement rapidement.

Lorsque l'on a administré respectivement jusqu'à 240 mg/kg/jour ou 120 mg/kg/jour à des rats et à des chiens d'âge adulte pendant au moins quatre semaines consécutives, on n'a signalé aucun effet toxicologique important. Cependant, une baisse importante du poids des testicules et de la numération totale des leucocytes chez des rats qui recevaient 240 mg/kg/jour a été considérée comme un signe de toxicité subtile associée au valproate de sodium injectable. Par conséquent, des doses de 90 mg/kg/jour chez le rat et de 120 mg/kg/jour chez le chien ont été considérées comme les doses non toxiques les plus élevées.

On a évalué la forte toxicité par voie intraveineuse de la préparation de valproate de sodium injectable contenant l'équivalent de 100 mg d'acide valproïque/mL pour les deux sexes chez la souris et le rat. Des groupes de souris et de rats (cinq/sexe/espèce/groupe) ont été traités à des doses allant de 0,5 à 9,0 mL/kg (de 50 à 900 mg de valproate/kg). Aucun signe évident de toxicité n'était présent chez les rats et les souris qui recevaient 0,5 mL/kg (50 mg de valproate par kg). Les valeurs de DL₅₀ pour la solution de test chez la souris et le rat (données combinées pour les deux sexes) étaient respectivement de 7,3 et de 7,0 mL/mg (730 et 700 mg de valproate/kg).

Toxicité subaiguë et chronique

Les études de toxicité subaiguë et chronique consistaient en des études de 1, 3, 6 et 18 mois chez le rat et de 3, 6 et 12 mois chez le chien. Les changements pathologiques comprenaient la suppression du système hématopoïétique, la déplétion des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes et la perte de cellules de l'épithélium germinale des tubes séminifères. On a constaté une réduction de la spermatogenèse et une atrophie des testicules 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 première indication de toxicité à une dose de 350 mg/kg/jour était une diminution de la consommation alimentaire et de la croissance.

Mutagenèse et carcinogenèse

Mutagenèse : On a constaté que le valproate n'était pas mutagène dans une analyse bactérienne *in vitro* (test d'Ames), qu'il ne produisait aucun effet létal dominant chez la souris, et qu'il n'augmentait pas la fréquence des aberrations chromosomiques dans une étude cytogénétique *in vivo* chez le rat. On a signalé une augmentation de la fréquence des échanges des chromatides

sœurs dans le cadre d'une étude sur des enfants épileptiques prenant du valproate, mais cette association n'a pas été observée dans le cadre d'une autre étude menée auprès d'adultes. Certains signes semblent indiquer que l'augmentation de la fréquence des échanges des chromatides sœurs est liée à l'épilepsie. On ignore la signification biologique de l'augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs.

Carcinogénèse : Deux cents rats ont reçu de l'acide valproïque dans leur régime alimentaire pendant 107 semaines. Les doses moyennes consommées pendant la période du traitement étaient les suivantes : 81 mg/kg/jour (mâles) et 85 mg/kg/jour (femelles) dans le groupe recevant des doses faibles; 161 mg/kg/jour (mâles) et 172 mg/kg/jour (femelles) dans le groupe recevant de fortes doses (environ 10 à 50 % de la dose quotidienne maximale chez l'homme, sur une base de mg/m²). Les animaux témoins recevaient de l'huile de maïs dans leur régime alimentaire. La conclusion principale de l'étude était une augmentation de l'incidence de fibrosarcomes de la peau chez les mâles traités du groupe recevant les doses fortes. Deux néoplasmes de cette nature se sont développés dans le groupe recevant la dose faible, 5 dans le groupe recevant les fortes doses et aucun dans le groupe témoin de mâles. Les fibrosarcomes sont relativement peu fréquents chez les rats, et surviennent généralement chez moins de 3 % des animaux.

On a également administré de l'acide valproïque dans le régime alimentaire de souris femelles pendant presque 19 mois à des doses de 81 et de 163 mg/kg/jour et à des souris mâles pendant presque 23 mois à des doses de 80 et de 159 mg/kg/jour. Une tendance significative proportionnelle à la dose administrée s'est manifestée chez les souris mâles dans l'incidence des adénomes broncho-alvéolaires; une fois les données corrigées en fonction de l'heure des décès, l'incidence dans le groupe recevant les fortes doses était considérablement plus élevée.

Selon la méthode d'analyse statistique, l'incidence des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires a également considérablement ou quasi considérablement augmenté pour les observations correspondantes. Les résultats de ces deux études indiquent que l'acide valproïque est un faible carcinogène ou promoteur chez le rat et la souris. On ignore pour le moment la signification de ces résultats pour l'homme.

Reproduction et tératologie

Des études chez le rat ont démontré un passage transplacentaire du médicament. Des doses supérieures à 65 mg/kg/jour administrées à des rats, des souris et des lapins ont produit une augmentation de l'incidence d'anomalies squelettiques des côtes, des vertèbres et du palais.

Des doses supérieures à 150 mg/kg/jour administrées à des lapines portantes ont produit des résorptions fœtales et (principalement) des anomalies des tissus mous chez les rejetons.

Chez le rat, on a constaté un retard dans l'apparition de la parturition proportionnel à la dose administrée. La croissance postnatale et la survie de la progéniture ont été négativement touchées, en particulier lorsque l'administration du médicament a couvert toute la période de gestation et la période initiale de lactation. Une embryolétalité ou des anomalies développementales majeures sont survenues chez les rats et les lapins à des doses de 350 mg/kg/jour.

La survie parmi les petits nés de femelles ayant reçu la dose élevée était très faible, mais elle s'est améliorée lorsque les petits ont été transférés à des mères du groupe témoin peu de temps après la

naissance.

Fécondité : Les études de toxicité chronique chez les jeunes rats et chiens et chez les rats et les chiens d'âge adulte ont démontré une réduction de la spermatogenèse et une atrophie des testicules à des doses d'acide valproïque administrées par voie orale de 400 mg/kg/jour ou supérieures chez le rat (à peu près équivalentes ou supérieures à la dose quotidienne maximale pour l'homme sur une base de mg/m²) et de 150 mg/kg/jour ou supérieures chez le chien (environ 1,4 fois la dose quotidienne maximale chez l'homme ou supérieures, sur une base de mg/m²). Les études de fécondité de segment I chez le rat ont démontré que des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 350 mg/kg/jour (à peu près égales à la dose quotidienne maximale chez l'homme, sur une base de mg/m²) pendant soixante jours n'ont eu aucun effet sur la fécondité.

On ignore quel est l'effet du valproate sur le développement des testicules, la production de sperme et la fécondité chez l'homme.

RÉFÉRENCES

- 1 Godin Y, Heiner L, Mark J, Mandel P. Effects of di-n-propyl-acetate, An Anticonvulsive Compound on GABA Metabolism. *J. Neurochem.* 1969;16:869.
- 2 Simler S, Ciesielski L, Maitre M. Effects of Sodium n-dipropyl-acetate on Audiogenic Seizures and Brain Aminobutyric Acid Level. *Biochem. Pharmacol.* 1973;22:1701.
- 3 Eadie MJ. Plasma Level Monitoring of Anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet.* 1976;1:52.
- 4 Gram L, Wulff K, Kasmussen KE, Flachs H, Wuertz-Jorgensen A, Somerbeck KW, Lohren V. Valproate Sodium: A Controlled Clinical Trial Including Monitoring of Drug Levels. *Epilepsia.* 1977;18:141.
- 5 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.
- 6 Frey HH, Loscher W. Di-n-propyl-acetic Acid. Profile of Anticonvulsant Activity in Mice. *Arzneim-Forsch.* 1976;26:299.
- 7 Kupferberg H, Lust WD, Penry JK. Anticonvulsant Activity of Dipropylacetic acid (DPA) in Relation to GABA and CGMP Brain Levels in Mice. *Fed. Proc.* 1975;34:283.
- 8 Misslin R, Ropartz PH, Mandel P. The Effects of n-dipropylacetate on the Acquisition of Conditioned Behaviour with Negative Reinforcement in Mice. *Psychopharmacologie.* 1975;44:263.
- 9 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.
- 10 Shuto K, Nishigaki T. The Pharmacological Studies on Sodium Dipropylacetate Anticonvulsant Activities and General Pharmacological Actions. *Oyo Yakuri (Pharmacometrics).* 1970;4:937.
- 11 Simon D, Perry JK. Sodium di-n-propylacetate (DPA) in the Treatment of Epilepsy. A Review. *Epilepsia.* 1975;16:549.
- 12 Robert E, Guibaud P. Maternal Valproic Acid and Congenital Neural Tube Defects. *The Lancet* 2(8304):October 23, 1982;937.
- 13 Shakir RA. Comparison of Sodium Valproate and Phenytoin as Single Drug Treatment in Epilepsy. *Epilepsia.* 1981;22:27-33.
- 14 Shakir RA. Comparative Trial of Valproate Sodium and Clonazepam in Chronic Epilepsy. *Arch Neurol.* 1979;36:301-304.

- 15 Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman D, Chadwick DW. A Comparison of Phenytoin and Valproate in Previously Untreated Adult Epileptic Patients. *J. Neurol Neurosur. Psychiat.* 1982;45:55-59.
- 16 Gugler R, vonUnruh GE. Clinical Pharmacokinetics of Valproic Acid. *Clinical Pharmacokinetics.* 1980;5:67-83.
- 17 Cramer JA, Mattson RH. Valproic Acid: In Vitro Plasma Protein Binding and Interaction with Phenytoin. *Ther. Drug. Monit.* 1979;1(1):105-116.
- 18 Bowdle TA, Patel JH, Levy RH. Valproic Acid Dosage and Plasma Protein Binding and Clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980;28(4):487-492.
- 19 Gram L, Flachs H. Sodium Valproate, Serum Level and Clinical Effect in Epilepsy: A Controlled Study. *Epilepsia.* 1979;20:303-312.
- 20 Kapetamovic IM, Kupferberg HJ. Inhibition of Microsomal Phenobarbital Metabolism of Valproic Acid. *Biochem. Pharmacol.* 1981;30(11):1361-1363.
- 21 Patel IH, Levy RH. Phenobarbital - Valproic Acid Interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979;27(4):515-521.
- 22 Bruni J, Wilder BJ. Valproic Acid and Plasma Levels of Phenobarbital. *Neurol.* 1980;30:94-97.
- 23 Pinder PM, Brogden RN. Sodium Valproate: A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Epilepsy. *Drugs.* 1977;B:81-123.
- 24 Millet Y, Sinty JM. Problems Created by Combining Phenobarbital and Sodium Dipropylacetate Therapeutically: Case Report. *Europ. Toxicol.* 1976;9(6):381-383.
- 25 Rai PV. Acute Intoxication During a Combined Treatment of Sodium Valproate and Phenobarbitone. In : Meinardi H and Rowan AJ, editors, *Advances in epileptology*, Swets Zertlinger, Amsterdam, pp. 366-369, 1978.
- 26 BGP Pharma ULC, Monographie de Produit : DEPAKENE. Numéro de Contrôle: 217988, Date de révision: 9 octobre 2018.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrSANDOZ VALPROIC capsules d'acide valproïque

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Sandoz Valproic vous a été prescrit pour maîtriser votre épilepsie. Veuillez suivre les recommandations de votre médecin à la lettre.

Effets de ce médicament :

Sandoz Valproic a des propriétés anticonvulsivantes. Le mécanisme d'action n'a pas encore été établi. On a émis la suggestion que son activité est liée à une augmentation des concentrations cérébrales de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Sandoz Valproic ne doit pas être pris par :

- des patients atteints d'une maladie du foie ou d'anomalies fonctionnelles hépatiques importantes
- des patients atteints d'une maladie mitochondriale (p. ex., la maladie d'Alpers ou d'Alpers-Huttenlocher);
- des patients qui sont allergiques à l'acide valproïque ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de Sandoz Valproic.
- des patients atteints de déficits connus du cycle de l'urée (une maladie génétique)
- des patients atteints de porphyrie (anomalie génétique).

Ingrédient médicamenteux :

Acide valproïque

Ingrédients non médicamenteux :

Les capsules de 250 mg de Sandoz Valproic contiennent les ingrédients non médicamenteux suivants : huile de maïs, gélatine, glycérine, méthylparabène, propylparabène, dioxyde de titane, FD&C jaune No.6.

Les formes posologiques sont :

Sandoz Valproic est disponible en capsules contenant 250 mg d'acide valproïque.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Hépatotoxicité :** une insuffisance hépatique fatale s'est manifestée chez des patients qui recevaient de l'acide valproïque. Ces incidents se sont généralement produits au cours des 6 premiers mois du traitement à l'acide valproïque. Les patients qui prennent plusieurs anticonvulsivants, les enfants, les personnes qui ont des antécédents de maladie du foie, de troubles du métabolisme, de graves troubles épileptiques accompagnés d'arriération mentale, et les personnes atteintes d'un trouble mental peuvent courir un risque particulièrement élevé. L'expérience a montré que les enfants de moins de 2 ans courent un risque particulièrement élevé de développer une hépatotoxicité fatale, en particulier ceux qui prennent plusieurs anticonvulsivants.
- **Anomalies congénitales:** Sandoz Valproic peut causer des anomalies congénitales et des troubles du développement de la petite enfance chez l'enfant s'il est pris durant la grossesse. Sandoz Valproic ne doit pas être utilisé chez les fillettes, les adolescentes, les femmes en âge de procréer ni les femmes enceintes, sauf si les autres traitements possibles ne fonctionnent pas ou ne sont pas tolérés. Si vous êtes une patiente en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par Sandoz Valproic. Si vous tombez enceinte ou croyez que vous pourriez être enceinte, dites-le sans délai à votre médecin.
- **Pancréatite :** on a signalé des cas de pancréatite extrêmement grave chez les enfants et les adultes traités avec de l'acide valproïque. Certains cas sont survenus peu de temps après la première utilisation, d'autres après plusieurs années d'administration. Les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements ou l'anorexie peuvent être des symptômes de pancréatite qui nécessitent une évaluation médicale immédiate.

AVANT d'utiliser Sandoz Valproic, consultez votre médecin ou votre pharmacien si:

- vous avez des antécédents de maladie du foie, comme une jaunisse, ou si vous en êtes atteint (jaunissement de la peau et des yeux).
- vous avez déjà présenté une réaction anormale ou allergique à Sandoz Valproic (y compris de la fièvre ou une éruption cutanée).
- est un enfant ou une adolescente, une femme pouvant avoir des enfants ou une femme enceinte;
- vous allaitez; Sandoz Valproic passe dans le lait maternel. Vous devez voir avec votre médecin si vous devez prendre Sandoz Valproic ou allaiter. Vous ne pouvez pas faire les deux;
- vous êtes un homme et envisagez de concevoir un enfant. Sandoz Valproic peut vous rendre moins fertile;
- vous prenez un autre médicament sur ordonnance ou en vente

libre.

- vous avez une maladie des reins.
- vous êtes atteint d'autres troubles pathologiques, comme des antécédents de coma inexplicé, de déficience intellectuelle ou de tout type de dysfonctionnement cérébral.
- vous êtes atteint d'un trouble psychiatrique ou si vous avez des idées suicidaires.
- vous consommez régulièrement de l'alcool.

Précautions à prendre pendant le traitement à Sandoz

Valproic :

- Votre médecin surveillera régulièrement votre réponse à Sandoz Valproic. Cependant, si vos crises empirent, vous devez immédiatement en informer votre médecin.
- Comme Sandoz Valproic peut entraîner une mauvaise coordination ou de la somnolence, vous ne devez entreprendre aucune activité dangereuse, comme conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines dangereuses, jusqu'à ce que vous soyez certain que vous n'éprouvez aucune somnolence en prenant ce médicament.
- Vous ne devez pas cesser de prendre vos médicaments, à moins que votre médecin ne vous le demande. Vous devez toujours faire en sorte d'avoir une quantité suffisante de Sandoz Valproic. N'oubliez pas que ce médicament vous a été personnellement prescrit; vous ne devez jamais le donner à quelqu'un d'autre.
- Comme avec d'autres médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, une augmentation du nombre et de la gravité des convulsions (y compris l'état de mal épileptique) ou la survenue de nouveaux types de convulsions peuvent être observée chez certains patients traités par Sandoz Valproic plutôt qu'une amélioration. Si vous commencez à avoir plus de convulsions ou de nouveaux types de convulsions, ou si vos convulsions s'aggravent, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Fillettes, adolescentes et femmes en âge de procréer

- Toutes les fillettes, adolescentes et femmes en âge de procréer qui reçoivent un traitement par Sandoz Valproic doivent discuter avec leur professionnel de la santé de la possibilité de prendre un autre antiépileptique que Sandoz Valproic. Si vous êtes une patiente en mesure de procréer, vous ne devez prendre Sandoz Valproic que si aucun autre traitement ne fonctionne pour vous. Si vous décidez de prendre Sandoz Valproic, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. Vous devriez parler à votre médecin au sujet de la meilleure méthode de contraception à utiliser pendant que vous prenez Sandoz Valproic.
- Des cas d'arrêt des menstruations, de kystes (cavités remplies de liquide) aux ovaires et d'augmentation du taux de testostérone ont été signalés chez des femmes prenant Sandoz Valproic.
- Avant de vous prescrire ce médicament, votre médecin vous aura expliqué ce qui peut arriver à votre bébé si vous tombez enceinte pendant votre traitement par Sandoz Valproic. Si, plus tard, vous décidez de concevoir un enfant, vous ne devez pas cesser de prendre votre médicament avant d'en avoir parlé à votre médecin et de vous être entendue avec lui

sur un autre traitement à prendre en remplacement de celui-ci, si cela est possible.

- Demandez à votre médecin de vous renseigner sur la prise d'acide folique dès avant la grossesse. L'acide folique peut réduire le risque général de malformations congénitales touchant la colonne vertébrale (spina bifida) et de fausse couche qui est associé à toutes les grossesses. Toutefois, il est improbable que la prise d'acide folique réduise le risque de malformations congénitales associé à la prise de Sandoz Valproic.

Femmes enceintes

- La prise de Sandoz Valproic pendant la grossesse comporte des risques. Plus la dose est forte, plus les risques sont élevés, même si toutes les doses sont associées à un risque.
- Si vous prenez Sandoz Valproic durant la grossesse, votre bébé court un risque important de présenter des malformations congénitales et des troubles du développement pouvant être sérieusement invalidants, comme un quotient intellectuel (QI) moins élevé et des problèmes de développement du cerveau. Les anomalies congénitales qui ont été signalées comprennent le spina bifida (développement anormal des os de la colonne vertébrale), un mauvais développement des os du visage et du crâne et des problèmes de développement du cœur, des reins, des voies urinaires, des organes sexuels, des bras et des jambes. Ces effets peuvent commencer tôt durant la grossesse, soit avant même que vous ne sachiez que vous êtes enceinte.
- On estime que jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire dont la mère a pris Sandoz Valproic pendant la grossesse peuvent présenter des troubles du développement de la petite enfance. Cela signifie que ces enfants peuvent commencer à marcher et à parler plus tard, avoir un quotient intellectuel (QI) moins élevé que les autres enfants et avoir des difficultés de langage et de mémoire.
- Les enfants nés de femmes ayant pris Sandoz Valproic pendant la grossesse sont aussi plus à risque d'être atteints de troubles du spectre de l'autisme et souvent plus susceptibles de présenter des symptômes de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH).
- Il se peut que d'autres médicaments puissent traiter votre affection et posent un risque moins élevé de malformation congénitale.
- Si vous envisagez de tomber enceinte, ou si vous tombez enceinte pendant que vous prenez Sandoz Valproic, informez-en immédiatement votre médecin. N'arrêtez pas de prendre subitement votre médicament. Vous devez discuter avec votre médecin des choix de traitement appropriés qui s'offrent à vous, afin d'être sûre que les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus.
- Registre des grossesses : Si vous tombez enceinte pendant votre traitement par Sandoz Valproic, parlez à votre médecin de l'inscription au North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Vous pouvez vous inscrire à ce registre de grossesses en appelant au 1-888-233-2334. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements sur l'innocuité des médicaments antiépileptiques durant la grossesse. Pour

en savoir davantage sur ce registre, vous pouvez consulter le site <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- De rares cas de coma ont été signalés chez des patients qui recevaient de l'acide valproïque seul ou conjointement avec un phénobarbital.
- De graves réactions cutanées (comme des troubles appelés syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell [nécrolyse épidermique toxique]) ont été signalées lorsque la lamotrigine et l'acide valproïque étaient pris en même temps.

Les médicaments qui peuvent avoir une interaction avec Sandoz Valproic comprennent les suivants :

- Les anticonvulsivants tels que la carbamazépine, la lamotrigine, la primidone, le topiramate, le felbamate, la phénytoïne, l'éthosuximide, le phénobarbital, l'olanzapine et le rufinamide.
- Les anticoagulants tels que l'acide acétylsalicylique, la warfarine, le dicumarol.
- Les benzodiazépines tels que le diazépam, le lorazépam, le clonazépam.
- Certains médicaments servant à traiter les infections tels que la rifampine.
- Certains médicaments utilisés pour traiter le diabète tels que le tolbutamide.
- Certains antiviraux servant à traiter le VIH tels que la zidovudine, le ritonavir, le lopinavir, la lamivudine.
- Tous les groupes d'antibiotiques de la classe des carbapénèmes tels que le doripénème, l'ertapénème, l'imipénème, le mérépénème.
- Certains médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères gastroduodénaux tels que la cimétidine.
- Les médicaments utilisés pour traiter la dépression tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO), les antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline, la nortriptyline.
- L'acétazolamide, médicament utilisé pour traiter le glaucome et l'épilepsie;
- La cholestyramine, médicament utilisé pour abaisser le taux de cholestérol;
- Le propofol, médicament utilisé pour vous détendre avant et après une chirurgie;
- La nimodipine;
- Les antipsychotiques;
- Les produits contenant des œstrogènes (y compris les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Le traitement par Sandoz Valproic ne doit être instauré et
Sandoz Valproic

supervisé que par un médecin spécialisé dans le traitement de l'épilepsie. Veuillez consulter votre médecin avant de prendre tout autre médicament, y compris des médicaments en vente libre. Certains médicaments peuvent provoquer divers effets secondaires lorsqu'ils sont pris en association avec Sandoz Valproic.

Il est important de respecter vos rendez-vous afin de passer les examens médicaux nécessaires.

Il est possible que le médecin doive prélever un échantillon de sang pour mesurer la quantité de Sandoz Valproic dans le sang lorsqu'il ajuste la posologie de vos médicaments.

Ne cessez pas de prendre Sandoz Valproic de façon abrupte, car cela peut causer une augmentation importante du nombre et de la gravité des convulsions, y compris un état de mal épileptique.

Dose habituelle :

Il est très important de prendre Sandoz Valproic exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Votre médecin décidera quelle dose de départ recommandée de Sandoz Valproic vous administrer selon votre poids, vos épisodes épileptiques ou maniaques et les médicaments que vous prenez déjà. Assurez-vous d'informer votre médecin de tous les médicaments sur ordonnance et en vente libre que vous prenez actuellement. Votre médecin augmentera progressivement la dose jusqu'à ce que votre état soit stabilisé sans que vous ne ressentiez d'effets secondaires. Vous devez suivre les consignes que l'on vous a données à la lettre, et ne pas changer la dose sans consulter votre médecin.

Sandoz Valproic peut être administré avec ou sans aliments.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de Sandoz Valproic communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée:

Ne cessez pas soudainement de prendre vos médicaments, car vous risquez d'augmenter le nombre de vos crises épileptiques.

Si vous oubliez une dose, ne la remplacez pas en doublant votre dose suivante. Prenez votre dose suivante régulière et essayez de ne plus oublier aucune dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Vous devez immédiatement consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous remarquez des effets désagréables ou inhabituels en prenant Sandoz Valproic.

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés sont les suivants : nausées, vomissements, indigestion, somnolence,

maux de tête, diarrhée, faiblesse, tremblements et étourdissements. On a également signalé des changements dans la pilosité, comme la perte de cheveux et des poils ou une augmentation de la pilosité sur le visage, la poitrine et le dos. Si l'un ou l'autre de ces effets vous semble particulièrement intense, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Vous devez savoir que cela ne signifie pas que vous ressentirez forcément ces effets secondaires, car tout le monde ne réagit pas de la même manière à un médicament.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Parlez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien		Recherchez d'urgence des soins médicaux
		Seulement en cas de symptôme grave	Dans tous les cas	
Fréquents	Hallucinations : voir ou entendre quelque chose qui n'existe pas.	✓		
	Incontinence urinaire		✓	
Peu fréquents	Dysfonctionnement cérébral en raison d'un taux élevé d'ammoniaque dans le sang (fatigue, vomissements, démarche anormale, irritabilité extrême [†] , comportement combatif/étrange ^{††} , refus de manger de la viande ou des aliments riches en protéines ^{††})		✓	
	Diminution du nombre de plaquettes dans le sang (peut entraîner une facilité de contusions et de saignements de la peau ou d'autres régions)		✓	
	Troubles hépatiques (faiblesse, fatigue, douleurs abdominales, diarrhée, enflure du visage, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou des yeux,		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Parlez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien		Recherchez d'urgence des soins médicaux
	Seulement en cas de symptôme grave	Dans tous les cas	
urine foncée, nausées et vomissements)			
Troubles pancréatiques (douleur abdominale, nausées, vomissements et perte d'appétit)		✓	
Pensées suicidaires ou d'automutilation, symptômes de dépression ou changement inhabituel de l'humeur ou du comportement		✓	
Rare	Troubles musculaires (douleur musculaire inexplicable ou sensibilité, accompagnée de fièvre, d'une urine ayant la couleur du thé ou d'une diminution de la fréquence des émissions d'urine)		✓

† Chez les jeunes enfants
†† Chez les enfants plus âgés ou chez les adultes

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez tout effet inattendu en prenant Sandoz Valproïc, veuillez prendre contact avec votre médecin ou à votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les capsules de 250 mg de Sandoz Valproïc doivent être conservées entre 15 et 30 °C, à l'abri de la chaleur et de l'humidité. Garder le flacon bien fermé entre deux utilisations.

Garder Sandoz Valproïc hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- **Visitant le site Web des déclarations des effets**

indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc., au numéro 1-800-361-3062

ou

par écrit à l'adresse :

110 Rue de Lauzon

Boucherville (Québec) Canada

J4B 1E6

ou par courriel à l'adresse :

medinfo@sandoz.com

Ce dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 18 décembre 2018