

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrDom-VALPROIC ACID
Capsules d'acide valproïque, USP
250 mg

PrDom-VALPROIC ACID E.C.
Capsules d'acide valproïque entérosolubles
500 mg

PrDom-VALPROIC ACID
Solution orale d'acide valproïque, USP
250 mg et 5 mL

Antiépileptique

DOMINION PHARMACAL 6111
Royalmount Avenue, suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de révision:
12 mai 2017

Numéro de contrôle: 204664

Table des matières

PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	23
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	39
SURDOSAGE.....	42
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	42
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	45
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	45
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	47
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	47
ESSAIS CLINIQUES	48
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	54
TOXICOLOGIE.....	54
RÉFÉRENCES.....	58
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT - CAPSULES	60
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT – SOLUTION ORALE	65

PrDom-VALPROIC ACID
Capsules d'acide valproïque, USP
250 mg

PrDom-VALPROIC ACID E.C.
Capsules d'acide valproïque entérosolubles
500 mg

PrDom-VALPROIC ACID
Solution orale d'acide valproïque, USP
250 mg et 5 mL

PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non-médicinaux
Orale	Capsule à 250 mg	AD&C Jaune No. 5 et No. 6, dioxyde de titane, eau, huile de maïs, gélatine, glycérine et oxyde de fer noir.
	Capsule entérosolubles et 500 mg	Acétone, AD&C bleu No. 1, AD&C jaune no. 6 aluminiums, alcool, D&C jaune no. 10 aluminiums, cellulose d'hydroxypropyl, dioxyde de titane, eau purifiée, gélatine, glycérine, méthanol, phthalate d'acétate de cellulose, et phthalate de diéthyle.
	Solution orale à 250 mg et 5 mL	AD&C rouge no. 2, benzoate de sodium, dextrose, glycérine, eau purifiée, méthylparaben, phosphate de potassium dibasique, propylène glycol, saveur artificielle de cerise, saveur artificielle de cerise sauvage et sucrose.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. (acide valproïque) est indiqué aux fins suivantes :

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

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

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

Gériatrie (personnes ≥ 65 ans)

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

Pédiatrie (enfants < 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. (acide valproïque) est contre-indiqué :

- en présence d'une affection hépatique ou d'un dysfonctionnement hépatique important (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions impératives,

Hépatotoxicité et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie / voies biliaires / pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle).

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- **Hépatotoxicité** : Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant de l'acide valproïque. La plupart du temps, ces cas se sont produits dans les six premiers mois du traitement par de l'acide valproïque. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. à des patients ayant des antécédents d'affections hépatiques. Les patients prenant plusieurs anticonvulsivants, les enfants ainsi que les personnes qui souffrent de troubles métaboliques congénitaux, d'une épilepsie grave accompagnée de déficience intellectuelle ou d'une encéphalopathie organique peuvent être plus susceptibles que les autres. L'expérience a montré que les risques d'hépatotoxicité mortelle étaient considérablement plus grands chez les enfants de moins de deux ans, surtout chez ceux qui recevaient plusieurs anticonvulsivants (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie / voies biliaires / pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle).
- **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, Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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. L'acide valproïque 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 de scores 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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 Dom-VALPROIC ACID E.C 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 mitochondrial (p. ex., syndrome d'Alpers-Huttenlocher). Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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, Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué. Pendant le traitement par Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C., ce groupe d'enfants plus âgés doit faire l'objet d'une surveillance étroite au moyen d'évaluations cliniques et de dosages sériques des enzymes hépatiques réalisés périodiquement, afin de détecter la présence d'une atteinte hépatique aiguë. Le dépistage de la mutation du gène POLG doit être effectué conformément à la pratique clinique actuelle (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie / voies biliaires / pancréas, Maladies mitochondriales).
- **Pancréatite :** On a signalé des cas de pancréatite, pouvant mettre la vie du patient en danger, autant chez des enfants que chez des adultes recevant de l'acide valproïque. Certains de ces cas ont été décrits comme des cas de pancréatite hémorragique dont l'évolution était rapide, des premiers symptômes à la mort. 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. Il est recommandé d'entreprendre un autre traitement contre l'affection sous-jacente, compte tenu des données cliniques. Certains cas sont apparus peu de temps après le début du traitement, alors que d'autres sont survenus après plusieurs années d'utilisation (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie / voies biliaires / pancréas, Pancréatite).

Généralités

Les traitements par les agents antiépileptiques, y compris Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. (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 de la classe des carbapénems

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

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

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

Carcinogenèse et mutagenèse

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

Système endocrinien / métabolisme

Anomalies du cycle de l'urée

L'emploi de Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. est contre-indiqué en présence d'anomalies connues du cycle de l'urée. On a signalé des cas d'encéphalopathie hyperammonémique, parfois fatale, après le début du traitement par de l'acide valproïque en présence d'anomalies du cycle de l'urée, groupe d'anomalies génétiques rares, notamment chez des patients souffrant de carence en ornithine transcarbamylase. Avant d'entreprendre un traitement Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C., il convient de s'assurer que les patients suivants ne présentent pas d'anomalies du cycle de l'urée :

1. Patients ayant des antécédents d'encéphalopathie ou de coma inexplicables, d'encéphalopathie associée à la charge protéique ou d'encéphalopathie liée à la grossesse ou au postpartum, un retard mental inexplicé ou des antécédents d'élévation des taux plasmatiques d'ammoniaque ou de glutamine;

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

Hyperammonémie

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

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

Hyperammonémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate, d'acétazolamide, de phénobarbital ou de phénytoïne

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

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

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

Hypothermie

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

Intolérance au sucrose ou au fructose

La solution buvable Dom-VALPROIC ACID renferme du saccharose, ce qui pourrait être nocif pour les dents. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Il faut tenir compte du contenu en saccharose lorsqu'on prescrit ce médicament à des patients diabétiques (*voir* FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

La solution orale Dom-VALPROIC ACID renferme du sorbitol. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Système hématopoïétique

Thrombocytopénie

Comme des cas de thrombocytopénie, d'inhibition de la seconde phase de l'agrégation plaquettaire et d'anomalies dans la valeur des paramètres de la coagulation (p. ex., faible taux de fibrinogène) ont été rapportés, on recommande de procéder à la numération des plaquettes et à la détermination de la valeur des paramètres de la coagulation avant d'entreprendre le traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Avant une intervention chirurgicale planifiée, on recommande aussi de procéder à la numération des plaquettes et à la détermination de la valeur des paramètres de la coagulation chez les patients qui reçoivent Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID

E.C. Devant toute manifestation clinique d'hémorragie, de contusion ou de trouble de l'hémostase ou de la coagulation, il est indiqué de réduire la dose de Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. ou d'interrompre le traitement (*voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Système hématopoïétique, Effets indésirables liés à la dose : thrombocytopénie).

Effets indésirables liés à la dose : thrombocytopénie

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

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

Foie / voies biliaires / pancréas

Hépatotoxicité grave ou mortelle

Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant de l'acide valproïque et ses dérivés. Ces cas sont survenus généralement dans les six premiers mois du traitement par de l'acide valproïque. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. à des patients ayant des antécédents d'affections hépatiques. Les patients prenant plusieurs anticonvulsivants, les enfants ainsi que les personnes qui souffrent de troubles métaboliques congénitaux, d'une épilepsie grave accompagnée de déficience intellectuelle ou d'une encéphalopathie organique peuvent être plus susceptibles que les autres.

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

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

Il arrive qu'une hépatotoxicité grave ou même mortelle soit précédée de symptômes aspécifiques tels que perte de la maîtrise des crises, malaises, faiblesse, léthargie, œdème facial, anorexie et vomissements. Il faut surveiller de près la survenue de ces symptômes chez tous les patients. Par conséquent, on doit demander au patient ou aux parents de signaler ces symptômes dès qu'ils surviennent. En raison de l'absence de spécificité de certains des premiers signes de l'atteinte hépatique, on doit soupçonner une hépatotoxicité chez les patients qui, pendant le traitement par de l'acide valproïque, éprouvent des malaises qu'on ne peut attribuer à aucune autre cause évidente. Des épreuves de la fonction hépatique s'imposent avant le traitement et à intervalles fréquents par la suite, surtout pendant les six premiers mois. Cependant, le médecin ne doit pas se fonder uniquement sur les résultats des épreuves biochimiques puisqu'ils ne sont pas toujours anormaux, mais doit porter une attention particulière aux antécédents médicaux et à l'examen physique réalisé dans l'intervalle.

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

Aux premiers signes d'un dysfonctionnement important de la fonction hépatique, manifeste ou soupçonné, il faut cesser immédiatement l'administration du médicament. Cette mesure ne suffit cependant pas toujours à interrompre l'évolution de l'insuffisance hépatique. La fréquence des effets indésirables, particulièrement l'élévation du taux des enzymes hépatiques et la thrombocytopenie, peut croître avec la dose. Par conséquent, il est important d'évaluer les bienfaits thérapeutiques pouvant résulter de l'administration de doses plus élevées par rapport au risque d'une augmentation de la fréquence des effets 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, Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué. Pendant le traitement par DOM-VALPROIC ACID et DOM-VALPROIC ACID E.C., 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. et prescrire un autre traitement. Cette mesure ne suffit cependant pas toujours à interrompre l'évolution de l'insuffisance hépatique (*voir* CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pancréatite

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

Effets sur les muscles / rhabdomyolyse

De rares cas de rhabdomyolyse, sans lien avec un syndrome malin des neuroleptiques, ont été signalés chez des patients traités par de 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 de 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 de l'acide valproïque à des patients ayant des facteurs prédisposants de risque, notamment les suivants : antécédents de troubles musculaires, tels

qu'un déficit en carnitine palmitoyltransférase II, hypothyroïdie non maîtrisée, insuffisance hépatique ou rénale, prise de médicaments concomitants connus pour être associés à la rhabdomyolyse (p. ex., statines, antipsychotiques, diurétiques, certains antidépresseurs).

Système nerveux

Atrophie du cerveau

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

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

On a signalé des cas d'atrophie 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 automobile et occupations dangereuses

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

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.

Psychiatrie

Comportement et idées suicidaires

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

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

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

En tout, 43 892 patients traités dans le cadre des études cliniques comparatives avec placebo ont été retenus aux fins de la méta-analyse. Environ 75 % des patients de ces études cliniques ont été traités pour des indications autres que l'épilepsie et la majorité d'entre eux ont reçu le traitement (antiépileptique ou placebo) en monothérapie. Les patients épileptiques représentaient environ 25 % du nombre total de patients traités dans le cadre des études cliniques comparatives avec placebo, et pour la majorité d'entre eux, le traitement (antiépileptique ou placebo) était administré en traitement d'appoint à d'autres antiépileptiques (c.-à-d. que les patients des deux groupes ont reçu au moins un antiépileptique). Par conséquent, la légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires révélée par cette méta-analyse (0,43 % pour les patients prenant au moins un antiépileptique, comparativement à 0,24 % pour les patients prenant le placebo) est fondée en grande partie sur les patients qui recevaient l'antiépileptique ou le placebo en monothérapie pour des affections autres que l'épilepsie. La méthodologie de l'étude ne permet pas d'estimer le risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des antiépileptiques, du fait qu'ils représentent une population minoritaire dans cette étude et que la comparaison médicament-placebo chez cette population est rendue difficile à cause de la présence d'un traitement antiépileptique d'appoint dans les deux groupes.

Troubles du comportement

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

Reins

Insuffisance rénale

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

Sensibilité / Résistance

Réaction d'hypersensibilité pluriorganique

On a rarement fait état de cas de réaction d'hypersensibilité pluriorganique présentant un lien temporel étroit avec l'instauration du traitement par de l'acide valproïque chez des patients adultes et des enfants (temps médian de détection de la réaction de 21 jours; plage de 1 à 40 jours). Bien

que le nombre de cas signalés soit limité, un grand nombre d'entre eux ont nécessité l'hospitalisation, et au moins un s'est soldé par un décès. Les signes et les symptômes de la réaction d'hypersensibilité pluriorganique se sont manifestés de différentes façons; d'une manière générale, les patients ont souffert entre autres de fièvre et d'éruptions cutanées associées à l'atteinte d'autres systèmes organiques. D'autres manifestations pouvant être associées à une telle réaction comprennent : lymphadénopathie, hépatite, anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique, anomalies hématologiques (p. ex., éosinophilie, thrombocytopenie, neutropénie), prurit, néphrite, oligurie, syndrome hépatorénal, arthralgie et asthénie. Comme les manifestations de la réaction d'hypersensibilité pluriorganique sont variables, d'autres signes et symptômes, non mentionnés ici, en regard d'autres systèmes organiques peuvent se manifester. Si une telle réaction est soupçonnée, il faut arrêter le traitement par Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. et amorcer un traitement par un autre médicament. Bien que l'existence d'une sensibilité croisée avec d'autres médicaments qui provoquent ce syndrome n'ait pas été établie, l'expérience avec certains médicaments dont l'emploi a été associé à une réaction d'hypersensibilité pluriorganique laisse croire à cette possibilité.

Fonction sexuelle / reproduction

Fertilité

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

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

Réactions cutanées graves

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

Populations particulières

Fillettes, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes

Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Comparativement à certains autres antiépileptiques, l'emploi de Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C.

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 tératogénicité associés à Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C.

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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C.

Registre des grossesses

Il faut encourager les patientes enceintes prenant Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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 cœur, du tube neural et le bec-de-lièvre simple ou total sont les anomalies qui contribuent le plus à cette augmentation. Néanmoins, la grande majorité des mères prenant des antiépileptiques ont des bébés normaux.

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

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

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

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 INDÉSIRABLES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Atrophie du cerveau).

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

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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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 de l'acide valproïque durant la grossesse. Dans la plupart des cas, de 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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 l'animal

Des études réalisées sur des animaux ont démontré que l'acide valproïque a des effets tératogènes (*voir TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie*) et des études sur des femmes ont montré que le médicament traversait la barrière placentaire. On a observé une augmentation de la fréquence des malformations ainsi qu'un retard de la croissance intra-utérine et la mort chez des souris, des rats, des lapins et des singes exposés au valproate avant la naissance. Les anomalies structurelles les plus communes chez les sujets animaux sont les malformations du squelette, mais on a aussi noté des

troubles de la fermeture du tube neural chez des souris exposées à des concentrations de valproate de plus de 230 mcg/mL (2,3 fois la limite supérieure de la marge thérapeutique chez l'humain dans le traitement de l'épilepsie) dans le plasma maternel durant les périodes critiques du développement embryonnaire.

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

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

Femmes qui allaitent

Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. passe dans le lait maternel. On a noté que sa concentration dans le lait maternel pouvait atteindre de 1 à 10 % de la concentration sérique chez la mère. En règle générale, une femme traitée par Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. ne doit pas allaiter. Selon la littérature et l'expérience clinique, des troubles hématologiques ont été observés chez des nouveau-nés et des nourrissons allaités par des femmes traitées.

Enfants (< 18 ans)

L'expérience a montré que les risques d'hépatotoxicité mortelle étaient considérablement plus grands chez les enfants de moins de deux ans, surtout chez ceux qui souffraient des affections énumérées plus haut (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie /voies biliaires / pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle). Si l'on doit administrer Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. à cette population, il faut faire preuve d'une très grande prudence et utiliser le produit seul. Il importe d'évaluer les avantages du traitement par rapport aux risques qu'il peut entraîner (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Chez les enfants de plus de deux ans, l'expérience dans le traitement de l'épilepsie a permis de constater que l'incidence d'hépatotoxicité mortelle diminuait considérablement avec l'âge. Chez les enfants âgés de plus de 2 ans qui présentent des signes cliniques évoquant une maladie mitochondriale héréditaire, Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie / voies biliaires / pancréas, Maladies mitochondriales).

Chez les jeunes enfants, particulièrement ceux qui reçoivent des médicaments inducteurs d'enzymes, on doit administrer des doses d'entretien plus fortes pour atteindre les concentrations

visées de valproate libre et total. La variabilité de la fraction libre restreint l'utilité clinique de mesurer les concentrations plasmatiques totales de valproate. En interprétant les concentrations de valproate chez l'enfant, il faut tenir compte des facteurs influant sur le métabolisme hépatique et la liaison aux protéines.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

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

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

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

Somnolence chez les patients âgés

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Surveillance des concentrations de valproate

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	La thrombocytopénie et l'inhibition de la seconde phase de l'agrégation plaquettaire peuvent se manifester par une modification du temps de saignement, des pétéchies, des contusions, la formation d'hématomes, des épistaxis et des hémorragies (<i>voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, <u>Système hématopoïétique</u></i> , Thrombocytopénie). On a observé également des cas de lymphocytose relative, de macrocytose, d'hypofibrinogénémie, de leucopénie, d'éosinophilie, d'anémie (y compris d'anémie macrocytaire avec ou sans carence en folate), d'anémie aplasique, de pancytopenie, d'hypoplasie médullaire, d'agranulocytose et de porphyrie intermittente aiguë.
Troubles cardiaques :	Bradycardie.
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	On a observé des cas, réversibles et irréversibles, de perte de l'ouïe. Cependant, aucun lien de cause à effet n'a encore été établi. On a également signalé des cas d'otalgie.
Troubles gastro-intestinaux :	<p>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.</p> <p>On a signalé des cas de pancréatite aiguë, notamment de rares cas de décès, associés au traitement par de l'acide valproïque (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie / voies biliaires / pancréas, Pancréatite</i>).</p> <p>On a signalé des cas d'enflure de la parotide chez des patients qui recevaient de l'acide valproïque.</p>
Troubles généraux et atteintes au point d'administration :	Œdème des extrémités, fièvre et hypothermie.
Troubles hépatobiliaires :	Une légère augmentation du taux des transaminases [aspartate aminotransférase (AST ou SGOT) et alanine aminotransférase (ALT ou SGPT)], ainsi que de la lactico-déshydrogénase (LDH) est observée fréquemment et semble dépendre de la dose administrée. Les épreuves biologiques révèlent à l'occasion une élévation de la concentration de bilirubine sérique de même que d'autres anomalies de la fonction hépatique. Ces résultats peuvent

traduire une hépatotoxicité potentiellement grave (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie / voies biliaires / pancréas, Hépatotoxicité grave ou mortelle*).

Troubles du système immunitaire : Réaction allergique et anaphylaxie.

Infections et infestations : Pneumonie et otite moyenne.

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

On a fait état de cas d'hyperammoniémie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien / métabolisme, Hyperammoniémie*), d'hyponatrémie, 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'hyperglycémie dont l'issue a été fatale chez un patient déjà atteint d'une hyperglycémie sans cétose.

On a également signalé des cas d'anorexie avec une certaine perte de poids ou d'augmentation de l'appétit avec un certain gain pondéral.

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

Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :

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

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

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

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

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.

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

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

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

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).

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

Troubles du système reproducteur et affections mammaires : On a signalé des cas d'irrégularité des menstruations, d'aménorrhée secondaire, d'augmentation du volume des seins et de galactorrhée chez des patientes recevant de l'acide valproïque.

Hyperandrogénie (hirsutisme, virilisme, acné, alopecie masculine et (ou) augmentation de la production d'androgène).

De rares cas de maladie polykystique ovarienne ont été signalés dans des déclarations spontanées. Une relation de cause à effet n'a pas été établie.

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

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Des cas d'alopecie (perte de cheveux) et de troubles capillaires (p. ex., texture anormale des cheveux, altération de la couleur des cheveux, croissance pileuse anormale) transitoires et (ou) associés à la dose ont été observés. On a également noté, quoique rarement, les effets suivants : éruptions cutanées, photosensibilité, prurit généralisé, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et pétéchies.

On a signalé de rares cas d'épidermolyse nécrosante toxique, y compris le décès d'un nourrisson de six mois qui recevait

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

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

On a également signalé des cas de vasculite cutanée. Des troubles des ongles et du lit des ongles ont aussi été signalés après la commercialisation du produit.

Effets indésirables chez les patients âgés

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

INTERACTION MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

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

Aperçu

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

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

généralement plus longue et les concentrations, plus élevées que chez les patients recevant plusieurs antiépileptiques.

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

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

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

Interactions médicament-médicament

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

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

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Acétaminophène	ÉC	↔ acétaminophène	L'acide valproïque n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de l'acétaminophène lorsque ces deux médicaments ont été administrés en concomitance chez trois patients épileptiques.
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 hyperammonémique chez les patients traités par ces deux médicaments (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i> , système endocrinien/métabolisme).

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique	ÉC	↑ valproate	Une étude portant sur l'administration concomitante d'acide acétylsalicylique à doses antipyrétiques (de 11 à 16 mg/kg) et de l'acide valproïque. chez des enfants (n = 6) a fait état d'une baisse de la liaison aux protéines et d'une inhibition du métabolisme du valproate. La fraction libre de valproate était quatre fois supérieure en présence d'acide acétylsalicylique par comparaison à l'emploi de l'acide valproïque seul. Le taux de métabolites excrétés par suite de la bêta-oxydation (2-en VPA, 3-hydroxy-VPA et 3-kéto-VPA) est passé de 25 % lorsque de l'acide valproïque était administré seul, à 8,3 % lorsqu'il était administré en concomitance avec de l'acide acétylsalicylique. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'acide valproïque en même temps que des médicaments qui modifient la coagulation (p. ex., acide acétylsalicylique et warfarine (<i>voir EFFETS INDÉSIRABLES</i>)).
Alcool	T	Aucune interaction pharmacocinétique	L'acide valproïque peut potentialiser l'effet dépressur de l'alcool sur le SNC.
Amitriptyline et nortriptyline	ÉC	En général : ↓ amitriptyline ↓ nortriptyline Rarement : ↑ amitriptyline ↑ nortriptyline	À la suite de l'administration d'une dose unique d'amitriptyline (50 mg) par voie orale à quinze volontaires sains (10 hommes et 5 femmes) recevant déjà de l'acide valproïque (500 mg 2 f.p.j.), la clairance plasmatique de l'amitriptyline a baissé de 21 % et la clairance nette de la nortriptyline, de 34 %. De rares rapports de postcommercialisation portant sur l'utilisation concomitante de l'acide valproïque et de l'amitriptyline ont fait état d'une augmentation des concentrations d'amitriptyline et de nortriptyline. On a rarement associé l'utilisation concomitante d'amitriptyline et de l'acide valproïque à une intoxication. Il faut songer à surveiller les concentrations d'amitriptyline chez les patients qui prennent ce médicament en même temps que de l'acide valproïque; il faut également songer à réduire la dose d'amitriptyline ou de nortriptyline lorsque ces médicaments sont pris en concomitance avec de l'acide valproïque.
Antiacides	ÉC	↔ valproate	Une étude portant sur l'administration concomitante de l'acide valproïque (500 mg) et d'antiacides d'usage courant (à des doses de 160 milliéquivalents) n'a fait état d'aucun effet sur le degré d'absorption de l'acide valproïque.

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Autres : Antipsychotiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et antidépresseurs tricycliques			Lorsqu'ils sont administrés avec de l'acide valproïque, les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques et les IMAO favorisent la dépression du SNC et risquent d'abaisser le seuil épiléptogène. Il peut être nécessaire de procéder à des ajustements de la posologie afin de maîtriser l'épilepsie.
Antirétroviraux - Ritonavir - Lopinavir - Zidovudine - Lamivudine	É, ÉC	↓ valproate ↑ zidovudine	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. 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. 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.
Benzodiazépines			L'acide valproïque peut diminuer le métabolisme d'oxydation par le foie de certaines benzodiazépines, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques (voir Tableau 1, Diazépam et Lorazépam).
Carbamazépine et Carbamazépine -10,11-époxyde	ÉC	↓ CBZ ↑ CBZ-E ↓ valproate	L'administration concomitante de carbamazépine (CBZ) et de l'acide valproïque peut abaisser les concentrations plasmatiques et la demi-vie du valproate en raison d'une augmentation du métabolisme provoquée par l'activité des enzymes microsomaux hépatiques. La surveillance des concentrations plasmatiques est recommandée lorsque l'administration de l'un ou de l'autre de ces deux médicaments est entreprise ou interrompue. Les modifications de la concentration plasmatique du métabolite carbamazépine -10,11-époxyde (CBZ-E) ne peuvent cependant pas être décelées par le dosage plasmatique standard de la carbamazépine. Chez des patients épileptiques, l'administration concomitante de l'acide valproïque et de carbamazépine a fait diminuer de 17 % les concentrations plasmatiques de la carbamazépine, tandis qu'elle a fait augmenter de 45 % celles du métabolite carbamazépine -10,11-époxyde.

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

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Diazépam	ÉC	↑ diazépam	Le valproate déplace le diazépam de ses sites de liaison à l'albumine plasmatique et en inhibe le métabolisme. L'administration concomitante de l'acide valproïque (1500 mg/jour) et de diazépam (10 mg) à des volontaires sains (n = 6) a augmenté la fraction libre de diazépam de 90 %. La clairance plasmatique et le volume de distribution du diazépam libre ont diminué de 25 et de 20 %, respectivement, en présence de valproate. L'ajout du valproate n'a pas influé sur la demi-vie d'élimination du diazépam.
Éthosuximide	ÉC	↑ éthosuximide	Le valproate inhibe le métabolisme de l'éthosuximide. L'administration concomitante d'une dose unique de 500 mg d'éthosuximide et de l'acide valproïque (de 800 à 1600 mg/jour) chez des volontaires sains (n = 6) a prolongé de 25 % la demi-vie d'élimination de l'éthosuximide et a fait baisser de 15 % sa clairance totale, par comparaison à l'emploi de l'éthosuximide seul. On doit vérifier la survenue de modifications dans les concentrations plasmatiques de l'acide valproïque et de l'éthosuximide chez les patients recevant ces deux médicaments, surtout s'ils les prennent en concomitance avec d'autres anticonvulsivants.
Felbamate	ÉC	↑ valproate	Dans le cadre d'une étude où des patients épileptiques (n = 10) ont reçu 1 200 mg/jour de felbamate en concomitance avec de l'acide valproïque la concentration maximale moyenne du valproate a augmenté de 35 % (de 86 à 115 mcg/mL) par comparaison de l'acide valproïque employé seul. Lorsque l'on a augmenté la dose de felbamate à 2 400 mg/jour, la concentration maximale moyenne du valproate est passée à 133 mcg/mL (augmentation supplémentaire de 16 %). L'instauration d'un traitement par le felbamate peut commander une diminution de la posologie de l'acide valproïque. L'emploi concomitant de felbamate et de valproate peut nécessiter des doses plus faibles de l'acide valproïque.
Halopéridol	ÉC	↔ valproate	Dans le cadre d'une étude où des patients schizophrènes prenant déjà de l'acide valproïque (200 mg 2 f.p.j.) ont reçu de 6 à 10 mg/jour d'halopéridol, aucune modification significative des concentrations plasmatiques minimales du valproate n'a été signalée.

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Lamotrigine	ÉC	↑ lamotrigine ↓ valproate	<p>On a évalué l'effet de l'acide valproïque sur la lamotrigine chez six hommes en bonne santé. Chaque sujet a reçu, d'une part, une dose unique de lamotrigine seule par voie orale, et, d'autre part, une dose unique de lamotrigine par voie orale et six doses de 200 mg de l'acide valproïque (une dose toutes les huit heures, la première dose de l'acide valproïque ayant été administrée une heure avant la dose de lamotrigine). L'administration de l'acide valproïque a réduit de 21 % la clairance totale de la lamotrigine et a fait passer la demi-vie d'élimination plasmatique de 37,4 heures à 48,3 heures ($p < 0,005$). La clairance rénale de la lamotrigine est demeurée inchangée. Dans une étude de la lamotrigine à l'état d'équilibre chez dix sujets volontaires en bonne santé, la demi-vie d'élimination de la lamotrigine est passée de 26 heures à 70 heures (augmentation de 165 %) lorsque le médicament était administré en concomitance avec de l'acide valproïque.</p> <p>Dans le cadre d'une étude menée chez 16 patients épileptiques, de l'acide valproïque a fait doubler la demi-vie d'élimination plasmatique de la lamotrigine. Dans le cadre d'une étude ouverte, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la lamotrigine était de 14 heures chez les patients qui recevaient des antiépileptiques inducteurs d'enzymes (par ex., carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital ou primidone), par comparaison à 30 heures chez ceux qui recevaient de l'acide valproïque en plus d'un antiépileptique inducteur d'enzymes. Cette dernière valeur est comparable à la demi-vie de la lamotrigine en monothérapie, ce qui donne à penser que l'acide valproïque risque de neutraliser l'effet de l'inducteur enzymatique. Si l'on cesse l'administration de l'acide valproïque chez un patient recevant de la lamotrigine en concomitance avec un antiépileptique inducteur d'enzymes, les concentrations plasmatiques de la lamotrigine risquent de diminuer. On doit surveiller de près l'état des patients recevant une polythérapie antiépileptique si l'on ajoute un médicament à leur traitement, ou si l'on en cesse l'administration ou si l'on modifie la dose d'un médicament.</p> <p>On a fait état de réactions cutanées graves (notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante toxique) lors de l'administration concomitante de lamotrigine et de l'acide valproïque.</p>

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Lithium	ÉC	↔ lithium	<p>Dans le cadre d'une étude croisée de doses multiples, comparative avec placebo, à double insu portant sur 16 volontaires sains de sexe masculin, la valeur des paramètres pharmacocinétiques du lithium n'a pas été modifiée par la présence ou l'absence du valproate. La présence de lithium a toutefois entraîné une augmentation de 11 à 12 % de l'ASC et de la C_{max} du valproate. Le T_{max} pour sa part était réduit. Bien que ces modifications soient significatives sur le plan statistique, on ne croit pas qu'elles aient une importance sur le plan clinique.</p> <p>L'administration concomitante de l'acide valproïque (500 mg 2 f.p.j) et de carbonate de lithium (300 mg 3 f.p.j.) à des volontaires sains de sexe masculin (n = 16) n'a eu aucun effet sur la cinétique à l'état d'équilibre du lithium.</p>
Lorazépam	ÉC	↑ lorazépam	<p>L'administration concomitante de l'acide valproïque (500 mg 2 f.p.j.) et de lorazépam (1 mg 2 f.p.j.) à des volontaires sains de sexe masculin (n = 9) a occasionné une réduction de 17 % de la clairance plasmatique du lorazépam. Cette réduction n'a pas été jugée importante sur le plan clinique.</p>
Nimodipine	ÉC	↑ nimodipine	<p>Le traitement concomitant par la nimodipine et l'acide valproïque peut faire augmenter la concentration plasmatique de nimodipine de 50 %.</p>
Olanzapine	ÉC	↓ olanzapine	<p>L'administration concomitante d'une seule dose de 5 mg d'olanzapine chez 10 volontaires sains non épileptiques recevant 1 000 mg de 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>

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Contraceptifs oraux stéroïdiens	ÉC	Aucune interaction pharmacocinétique	<p>Il semble qu'il y ait une association entre la prise de certains antiépileptiques capables de provoquer une induction enzymatique et l'échec de la contraception orale. Cette interaction peut s'expliquer par le fait que les médicaments responsables d'une induction enzymatique abaisseraient de façon significative les concentrations plasmatiques de ces préparations d'hormones stéroïdes, ce qui donnerait lieu à une ovulation. Il est cependant possible que d'autres mécanismes sans lien avec l'induction enzymatique soient responsables de l'échec de la contraception orale. de L'acide valproïque. n'entraînant pas de forte induction enzymatique, on ne s'attend pas qu'il soit responsable d'une diminution des concentrations des hormones stéroïdes. Néanmoins, les données cliniques portant sur l'interaction entre de l'acide valproïque. et les contraceptifs oraux sont rares.</p> <p>L'administration d'une dose unique d'éthinylœstradiol (50 mcg) et lévonorgestrel (250 mcg) à six femmes recevant de l'acide valproïque (200 mg 2 f.p.j.) depuis deux mois n'a laissé entrevoir aucune interaction pharmacocinétique.</p>
Phénobarbital	ÉC 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 montré que le valproate inhibe le métabolisme du phénobarbital. Chez des sujets sains (n = 6), l'administration concomitante de l'acide valproïque (250 mg 2 f.p.j. pendant 14 jours) et de phénobarbital (dose unique de 60 mg) a prolongé la demi-vie du phénobarbital de 50 % et fait chuter sa clairance plasmatique de 30 %. En présence de valproate, la fraction du phénobarbital excrétée inchangée a augmenté de 50 %.</p> <p>Ce phénomène peut provoquer une grave dépression du SNC, avec ou sans augmentation significative des concentrations plasmatiques des barbituriques ou du valproate. Il faut donc suivre de près les patients traités concurremment avec des barbituriques pour déceler tout signe d'intoxication neurologique, mesurer les concentrations plasmatiques des barbituriques si cela est possible et en réduire la posologie au besoin.</p>

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Phénytoïne	ÉC 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. Le valproate déplace la phénytoïne de ses sites de liaison à l'albumine plasmatique et en inhibe le métabolisme hépatique.</p> <p>L'administration concomitante de l'acide valproïque (400 mg 3 f.p.j.) et de phénytoïne (250 mg) à des volontaires sains (n = 7) a augmenté la fraction libre de phénytoïne de 60 %. La clairance plasmatique totale et le volume apparent de distribution de la phénytoïne ont augmenté de 30 % en présence de valproate. La clairance et le volume apparent de distribution de la phénytoïne libre ont tous deux diminué de 25 %.</p> <p>On a signalé des cas de crises convulsives perthérapeutiques chez des patients épileptiques recevant l'association de l'acide valproïque et phénytoïne. Il y a donc lieu d'ajuster la posologie de la phénytoïne selon l'état clinique du patient.</p>
Primidone	T	↑ phénobarbital	La primidone est transformée en un barbiturique (phénobarbital). Ainsi, en présence de l'acide valproïque, elle peut causer une interaction semblable ou identique à celle 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 et leucopénie.
Rifampine	ÉC	↓ valproate	Dans le cadre d'une étude où les patients ont reçu une dose unique de l'acide valproïque (7 mg/kg) 36 heures après un traitement comportant cinq prises de rifampine administrées le soir (600 mg/jour), la clairance orale du valproate a augmenté de 40 %. L'emploi concomitant de rifampine et de l'acide valproïque peut nécessiter un ajustement de la posologie de l'acide valproïque.
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.

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

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

Interactions médicament-aliment

Le fait de prendre Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. en même temps que des aliments ne devrait pas causer de problème clinique dans le traitement de patients épileptiques.

Interactions médicament-plante médicinale

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

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

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

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

Effets du médicament sur le mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On doit surveiller de près l'état des patients recevant une polythérapie antiépileptique si l'on ajoute un médicament à leur traitement, ou si l'on en cesse l'administration ou si l'on modifie la dose d'un médicament (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Plus la dose de l'acide valproïque augmente, plus les concentrations plasmatiques de phénobarbital et (ou) de phénytoïne donnés en association sont susceptibles de changer (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

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

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

Posologie chez les patients âgés

Étant donné la diminution de la clairance du valproate libre et l'augmentation du risque de somnolence chez ces patients, il convient de réduire la dose initiale. On doit également, chez le patient âgé, augmenter la dose plus graduellement, suivre régulièrement l'apport de liquides et d'aliments, ainsi que surveiller les signes d'apparition de déshydratation, de somnolence,

d'infections urinaires et d'autres effets indésirables. Il faut songer à réduire la dose, voire même à interrompre l'administration de Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C., chez les patients qui présentent une réduction de l'apport alimentaire ou liquidien ou encore une somnolence excessive. La dose thérapeutique optimale doit être établie en fonction de la réponse clinique du patient (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées [≥ 65 ans]).

Effets indésirables liés à la dose

La fréquence des effets indésirables (particulièrement l'élévation du taux des enzymes hépatiques et la thrombocytopénie) peut augmenter avec la dose. La probabilité de thrombocytopénie semble s'accroître significativement à des concentrations de valproate total ≥ 110 mcg/mL (femmes) ou ≥ 135 mcg/mL (hommes) (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique, Effets indésirables liés à la dose : thrombocytopénie). Par conséquent, il est important d'évaluer les bienfaits thérapeutiques pouvant résulter de l'administration de doses plus élevées par rapport au risque d'une augmentation de la fréquence des effets indésirables.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. s'administre par voie orale. La dose initiale recommandée est de 15 mg/kg/jour que l'on augmente, à intervalles d'une semaine, de 5 à 10 mg/kg/jour jusqu'à la suppression des crises, à moins que des effets indésirables ne l'interdisent.

La dose maximale recommandée est de 60 mg/kg/jour. Si la dose quotidienne totale excède 250 mg, on l'administrera en prises fractionnées (Tableau 2).

Tableau 2 : Dose initiale selon le poids (15 mg/kg/jour)

Poids		Dose quotidienne totale (mg)	Nombre de capsules à 250 mg ou de cuillerées à thé de solution buvable		
kg	lb		Dose 1	Dose 2	Dose 3
10 à 24,9	22 à 54,9	250	0	0	1
25 à 39,9	55 à 87,9	500	1	0	1
40 à 59,9	88 à 131,9	750	1	1	1
60 à 74,9	132 à 164,9	1 000	1	1	2
75 à 89,9	165 à 197,9	1 250	2	1	2

Concentrations plasmatiques thérapeutiques

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

Passage de l'acide valproïque au divalproex de sodium

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

La biodisponibilité des comprimés de divalproex de sodium (immédiate et à libération prolongée) est équivalente à celle des capsules de l'acide valproïque.

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

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 cesser de prendre son médicament subitement, à cause du risque d'aggravation des crises.

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

Administration

Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. peut être pris avec ou sans nourriture.

En cas d'irritation gastro-intestinale, la prise du médicament avec de la nourriture ou l'augmentation progressive de la posologie après l'administration d'une dose initiale faible se révèle souvent utile. Il ne faut pas croquer les capsules, ce qui provoquerait l'irritation locale de la bouche et de la gorge. Le fait de prendre Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. en même temps que des aliments ne devrait pas causer de problème clinique dans le traitement de patients épileptiques.

SURDOSAGE

Le surdosage avec Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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 2,120 mcg/mL.

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

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

En cas de surdosage, la fraction de médicament non liée aux protéines est élevée; l'hémodialyse ou l'hémodialyse-tandem, accompagnée d'hémoperfusion, peut permettre d'éliminer des quantités importantes du médicament. Les bienfaits du lavage gastrique ou des émétiques dépendent du délai écoulé depuis l'ingestion. Comme l'acide valproïque est absorbé très rapidement, le lavage gastrique peut ne pas être très utile. En cas de surdosage, il faut plutôt instaurer un traitement symptomatique général en veillant surtout à prévenir l'hypovolémie et à maintenir un débit urinaire adéquat.

Selon certains rapports, la naloxone annulerait l'effet dépressur d'un surdosage avec de l'acide valproïque sur le SNC. Cependant, comme la naloxone peut aussi, en théorie, neutraliser les propriétés anticonvulsivantes de l'acide valproïque, on ne doit l'utiliser qu'avec précaution.

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

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. Son mécanisme d'action demeure inconnu, mais on croit que son activité est liée à l'élévation des concentrations encéphaliques d'acide gamma-aminobutyrique (GABA). On ignore l'effet produit sur la membrane neuronale.

Pharmacodynamie

Aucune corrélation nette n'a encore été établie entre la dose quotidienne, les concentrations plasmatiques et l'effet thérapeutique. Cependant, dans le traitement de l'épilepsie, la concentration plasmatique thérapeutique de valproate total se situe généralement entre 50 et 100 mcg/mL (de 350 à 700 micromoles/L), mais des concentrations plasmatiques inférieures ou supérieures à cet intervalle se sont montrées efficaces chez certains patients (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pharmacocinétique

Absorption

L'acide valproïque est rapidement absorbé après son administration par voie orale et les concentrations plasmatiques maximales surviennent entre une et quatre heures environ, à la suite de l'administration d'une dose unique. L'absorption est légèrement retardée lorsque le médicament est administré avec un repas, mais l'absorption totale n'est pas touchée.

Distribution

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

Liaison aux protéines

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

Distribution dans le SNC

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

Métabolisme

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

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

Excrétion

La clairance plasmatique et le volume de distribution moyens du valproate total sont de 0,56 L/h/1,73 m² et de 11 L/1,73 m², respectivement. La clairance plasmatique et le volume de distribution moyens du valproate libre sont de 4,6 L/h/1,73 m² et de 92 L/1,73 m², respectivement. Ces estimations s'appliquent surtout aux patients qui ne prennent pas de médicaments ayant un effet sur les enzymes hépatiques. Par exemple, le valproate sera éliminé plus rapidement chez les patients qui prennent des médicaments antiépileptiques inducteurs d'enzymes (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital). En raison de ces modifications de la clairance de l'acide valproïque, la surveillance des concentrations du valproate et des médicaments pris en concomitance doit être plus étroite au moment de l'ajout ou du retrait de médicaments inducteurs d'enzymes.

L'acide valproïque et ses métabolites sont surtout éliminés dans l'urine; les fèces et l'air expiré en contiennent également, mais en faible quantité. Très peu de la substance initiale non métabolisée est excrétée dans l'urine.

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

Populations particulières et états pathologiques

Nouveau-nés / Nourrissons

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

Enfants

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

Personnes âgées

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

Sexe

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

Race

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

Insuffisance hépatique

Pour des renseignements concernant l'hépatotoxicité (dysfonctionnement hépatique) grave ou mortelle, voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie / voies biliaires / pancréas, hépatotoxicité grave ou mortelle.

Insuffisance rénale

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

Polymorphisme génétique

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les capsules entre 15 °C et 30 °C.

Conserver la solution buvable entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**Composition:**

Capsule de 250 mg: Chaque capsule de gélatine molle contient 250 mg d'acide valproïque.

Ingrédients non-médicinaux : AD&C Jaune No. 5 et No. 6, dioxyde de titane, eau, huile de maïs, gélatine, glycérine et oxyde de fer noir.

Capsule entérosoluble de 500 mg: Chaque capsule de gélatine molle contient 500 mg d'acide valproïque.

Ingrédients non-médicinaux : Acétone, AD&C bleu No. 1, AD&C jaune no. 6 aluminiums, alcool, D&C jaune no. 10 aluminiums, cellulose d'hydroxypropyl, dioxyde de titane, eau purifiée, gélatine, glycérine, méthanol, phthalate d'acétate de cellulose et phthalate de diéthyle.

Solution orale de 250 mg et 5 mL: Chaque 5 mL de solution rose-rouge contient 288,12 mg de valproate de sodium.

Ingrédients non-médicinaux : AD&C rouge no. 2, benzoate de sodium, dextrose, glycérine, eau purifiée, méthylparaben, phosphate de potassium dibasique, propylène glycol, saveur artificielle de cerise, saveur artificielle de cerise sauvage et sucrose.

Disponibilités des formes posologiques

Capsule de Dom-VALPROIC ACID 250 mg: Capsule molle, oblongue, orange, translucide, utilisant portant l'inscription blanche « PMS 250 ». Disponible en bouteilles de 100, 500 et 1000 capsules.

Capsules de Dom-VALPROIC ACID E.C. 500 mg: oblongue, jaunes, entérosolubles, capsule molle translucide. Disponible en bouteilles de 100, 500 et en plaquettes alvéolées de 14 capsules.

Solution orale de Dom-VALPROIC ACID 250 mg et 5 mL: Rouge-rose, liquide sirupeux. Quatre cent cinquante mL (450 mL) emballé dans des bouteilles de 500 mL.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

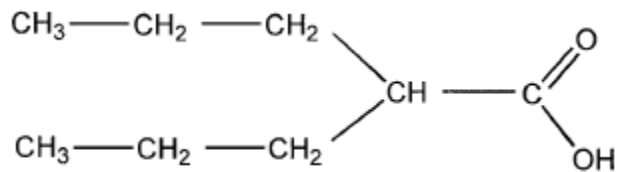
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune: Acide valproïque

Dénomination chimique: acide propyle -2-pentanoïque ou acide dipropylacétique

Formule développée:



Formule moléculaire : C₈H₁₆O₂

Masse moléculaire: 144,2 g/mol

Propriétés physicochimiques

Description: L'acide valproïque est un liquide incolore

Solubilité : Soluble dans l'eau et très solubles dans des solvants organiques.

pKa : Son pKa est de 4,6 et son point de fusion est entre 128 °C et 130 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Les études comparatives de biodisponibilité de l'acide valproïque ont été réalisées. Pour les capsules de 250 mg ainsi que les capsules entérosolubles de 500 mg, les données pharmacocinétiques et la biodisponibilité ont été mesurées sur des volontaires à jeun et avec nourriture. Les résultats sont résumés de la manière suivante :

TABLEAU COMPARATIF DE DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ
[Administration seule, orale de la dose à 250 mg à jeun]

Capsules de Dom-VALPROIC ACID 250 mg (Dominion Pharmacal)

Vs.

Capsules de DEPAKENE^{MD} 250 mg (Abbott Laboratories Ltd., Canada)

Acide valproïque (Capsule 1 x 250 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test	Reference	Ration des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95%
ASC _T (mcg·h/mL)	408,08 421,69 (26,0)	429,16 439,69 (21,6)	95,1	91,1 – 99,3
ASC ₄ (mcg·h/mL)	479,13 495,05 (26,5)	495,81 507,93 (22,1)	96,6	93,0 – 100,4
C _{max} (mcg/mL)	26,58 26,90 (15,4)	27,95 28,28 (15,3)	95,1	89,8 – 100,7
T _{max} (h)	1,72 (1,12)	1,40 (0,64)		
T _{2el} (h)	13,93 (3,43)	14,06 (2,87)		

T_{max} et *T_{2el}* – Moyenne arithmétique avec écart-type entre parenthèse.

TABLEAU COMPARATIF DE DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ

[Administration seule, orale de la dose à 250 mg avec nourriture]

Capsules de Dom-VALPROIC ACID 250 mg (Dominion Pharmacal)

Vs.

Capsules de DEPAKENE^{MD} 250 mg (Abbott Laboratories Ltd., Canada)

Acide valproïque (Capsule 1 x 250 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test	Reference	Ration des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95%
ASC _T (mcg·h/mL)	537,71 554,93 (25,0)	554,30 566,06 (20,7)	97,0	92,1 – 102,2
ASC ₄ (mcg·h/mL)	621,35 639,51 (24,1)	636,30 649,71 (21,0)	97,7	92,6- 103,0
C _{max} (mcg/mL)	29,72 30,08 (15,9)	29,66 29,88 (12,5)	100,2	94,1 – 106,8
T _{max} (h)	4,04 (1,01)	4,33 (0,72)		
T _{2el} (h)	17,10 (3,75)	16,25 (3,59)		

T_{max} et *T_{2el}* – Moyenne arithmétique avec écart-type entre parenthèse.

TABLEAU COMPARATIF DE DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ
[Administration seule, orale de la dose à 500 mg à jeun]

Capsules de Dom-VALPROIC ACID E.C. 500 mg (Dominion Pharmacal)
Vs.
Capsules de DEPAKENE^{MD} 500 mg (Abbott Laboratories Ltd., Canada)

Acide valproïque (Capsule 1 x 500 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test	Reference	Ration des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95%
ASC _T (mcg·h/mL)	1086,72 1108,48 (19,53)	1080,12 1102,53 (20,18)	100,61	97,44 – 103,88
ASC ₄ (mcg·h/mL)	1172,92 1196,02 (19,55)	1168,68 1191,91 (19,93)	100,36	97,17 – 103,66
C _{max} (mcg/mL)	58,94 59,26 (10,44)	58,52 58,92 (11,89)	100,72	97,83 – 103,71
T _{max} (h)	3,96 (1,04)	3,88 (1,35)		
T _{2el} (h)	15,98 (3,00)	16,61 (3,03)		

T_{max} et *T_{2el}* – Moyenne arithmétique avec écart-type entre parenthèse.

TABLEAU COMPARATIF DE DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ
 [Administration seule, orale de la dose à 500 mg avec nourriture]

Capsules de Dom-VALPROIC ACID E.C. 500 mg (Dominion Pharmacal)
 Vs.
 Capsules de DEPAKENE^{MD} 500 mg (Abbott Laboratories Ltd., Canada)

Acide valproïque (Capsule 1 x 500 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test	Reference	Ration des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95%
ASC _T (mcg·h/mL)	1085,73 1105,30 (18,72)	1098,16 1115,39 (17,44)	98,87	95,42 – 102,44
ASC ₄ (mcg·h/mL)	1177,68 1198,07 (18,36)	1187,51 1207,57 (18,26)	99,17	96,09 – 102,36
C _{max} (mcg/mL)	56,87 57,64 (16,49)	59,53 59,89 (11,72)	95,54	90,58 – 100,78
T _{max} (h)	5,12 (1,87)	4,28 (1,16)		
T _{2_{el}} (h)	15,86 (2,73)	16,16 (2,55)		

T_{max} et *T_{2_{el}}* – Moyenne arithmétique avec écart-type entre parenthèse.

Deux études de biodisponibilité pour comparer les deux formulations de l'acide valproïque ont été mesurées. Les données pharmacocinétiques et de biodisponibilité pour Dom-VALPROIC ACID ont été mesurées à partir de volontaires avec nourriture et à jeun après l'administration d'une capsule de 500 mg de Dom-VALPROIC ACID. Les résultats ont été mesurés de la manière suivante :

TABLEAU COMPARATIF DE DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ

[Administration orale de la dose à 500 mg (10 mL d'une solution orale de 50 mg et mL) à jeun]

Solution orale de Dom-VALPROIC ACID 250 mg et 5 mL (Dominion Pharmacal)

Vs.

Solution buvable de DEPAKENE^{MD} 250 mg et 5 mL (Abbott Laboratories Ltd., Canada)

Acide valproïque (Solution orale 1 x 500 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test	Reference	Ration des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95%
ASC _T (mcg·h/mL)	831,18 849,37 (21,2)	846,77 863,05 (20,3)	98	94 - 102
ASC ₄ (mcg·h/mL)	924,88 947,84 (22,8)	958,50 980,15 (22,2)	96	93 - 100
C _{max} (mcg/mL)	55,15 55,80 (15,7)	54,98 55,37 (12,1)	100	97 - 104
T _{max} (h)	0,73 (0,54)	0,68 (0,32)		
T _{2el} (h)	14,59 (2,28)	15,48 (2,67)		

T_{max} et *T_{2el}* – Moyenne arithmétique avec écart-type entre parenthèse.

TABLEAU COMPARATIF DE DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ
 [Administration orale de la dose à 500 mg (10 mL d'une solution orale de 50 mg et mL) avec
 nourriture]

Solution orale de Dom-VALPROIC ACID 250 mg et 5 mL (Dominion Pharmacal)

Vs.

Solution buvable de DEPAKENE^{MD} 250 mg et 5 mL (Abbott Laboratories Ltd., Canada)

Acide valproïque (Solution orale 1 x 500 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test	Reference	Ration des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95%
ASC _T (mcg·h/mL)	846,70 857,59 (17,2)	851,53 864,91 (19,0)	99	96 - 103
ASC ₄ (mcg·h/mL)	958,51 975,05 (20,1)	977,90 995,30 (20,2)	98	94 - 102
C _{max} (mcg/mL)	44,48 44,88 (13,9)	44,64 45,20 (16,8)	100	95 - 104
T _{max} (h)	3,12 (1,31)	3,07 (1,18)		
T _{2_{el}} (h)	15,59 (2,04)	16,53 (3,80)		

T_{max} et *T_{2_{el}}* – Moyenne arithmétique avec écart-type entre parenthèse.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Des études ont montré que l'acide valproïque agit chez diverses espèces animales contre plusieurs variétés de convulsions déclenchées par des procédés chimiques ou électriques. Parmi ces procédés, on compte l'électrochoc maximal, l'électrochoc à basse fréquence, la privation de CO₂ et l'administration de pentylènetétrazole, de cobalt, de bémégride, de bicuculline et de L-glutaminate. L'acide valproïque maîtrise également de nombreuses formes de crises audiogènes et photogéniques.

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

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

Toxicité aiguë

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

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

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

On a administré oralement, à des souris et à des rats des deux sexes (10/sexe/espèce/groupe), des comprimés entérosolubles de divalproex de sodium pulvérisés (équivalant à 250 mg d'acide valproïque) et mis en suspension dans de la méthylcellulose à 0,2 %, à des doses variant entre 1,74 et 4,07 g/kg. La dose létale médiane orale (DL₅₀) se situait entre 2,06 et 2,71 g/kg. On n'a observé aucune différence liée au sexe ou à l'espèce.

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

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

La toxicité aiguë secondaire à l'administration intraveineuse de valproate sodique injectable renfermant l'équivalent de 100 mg d'acide valproïque/mL a été évaluée chez des souris et des rats des deux sexes. Des groupes de souris et de rats (5/sexe/espèce/groupe) ont reçu des doses de 0,5 à 9,0 mL/kg (50 à 900 mg de valproate/kg). Aucun signe apparent de toxicité n'a été observé chez les rats et les souris qui ont reçu la dose de 0,5 mL/kg (50 mg de valproate/kg). La DL₅₀ de la solution épreuve administrée aux souris et aux rats (données des deux sexes combinées) était de 7,3 et de 7,0 mL/kg (730 et 700 mg de valproate/kg), respectivement.

Toxicité subaiguë et chronique

Des études de toxicité subaiguë et chronique de l'acide valproïque d'une durée 1, de 3, de 6 et de 18 mois chez le rat, et de 3, de 6 et de 12 mois chez le chien ont été menées. Les modifications pathologiques observées comprennent la suppression de la fonction hématopoïétique, la diminution du nombre de lymphocytes des tissus lymphoïdes et la perte de cellules épithéliales germinales des canalicules séminifères. La réduction de la spermatogenèse et l'atrophie testiculaire surviennent chez le chien à des doses supérieures à 90 mg/kg/jour et chez le rat à des doses supérieures à 350 mg/kg/jour. Chez le rat, la baisse de la consommation de nourriture et le ralentissement de la croissance constituent les premiers symptômes de toxicité à des doses de 350 mg/kg/jour.

Mutagénicité et carcinogénicité

Mutagénicité

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

Carcinogénicité

Dans une expérience d'une durée de 107 semaines, on a ajouté de l'acide valproïque à l'alimentation de 200 rats. Les doses moyennes administrées étaient de 81 mg/kg/jour pour les mâles et de 85 mg/kg/jour pour les femelles du premier groupe (faibles doses), de 161 mg/kg/jour pour les mâles et de 172 mg/kg/jour pour les femelles du second groupe (doses élevées) (de 10 à 50 % environ de la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m²). Quant aux animaux du groupe témoin, on a ajouté de l'huile de maïs à leur alimentation. On a observé comme principal résultat une augmentation de la fréquence des dermatofibrosarcomes chez les mâles recevant des doses élevées : deux de ces néoplasmes se sont formés dans le groupe recevant de faibles doses, cinq, dans le groupe recevant des doses élevées et aucun, dans le groupe témoin. Le fibrosarcome est relativement rare chez le rat, sa fréquence étant habituellement inférieure à 3 %.

On a aussi ajouté de l'acide valproïque à l'alimentation de souris femelles pour une durée approximative de 19 mois, à raison de 81 et de 163 mg/kg/jour, ainsi qu'à l'alimentation de souris mâles pendant près de 23 mois, à raison de 80 et de 159 mg/kg/jour. On a observé une élévation significative et liée à la dose de l'incidence des adénomes bronchoalvéolaires chez les souris mâles. Lorsque les données ont été ajustées en fonction du moment de la mort, l'incidence était significativement plus marquée dans le groupe ayant reçu les doses élevées. Selon la méthode d'analyse statistique employée, la fréquence des carcinomes et (ou) des adénomes hépatocellulaires a aussi augmenté à un degré significatif ou quasi significatif. Ces deux études montrent que l'acide valproïque a un faible effet carcinogène ou « activateur » chez le rat et la souris. La signification de ces résultats chez l'humain est inconnue pour le moment.

Reproduction et tératologie

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

Des doses supérieures à 150 mg/kg/jour administrées à des lapines gravides ont provoqué des résorptions fœtales et, chez la progéniture, des anomalies affectant principalement les tissus mous. Chez le rat, on note un retard de la parturition lié à la dose. La croissance postnatale et la survie de la portée sont affectées surtout quand le médicament est administré durant toute la gestation et au

début de la lactation. Des doses de 350 mg/kg/jour provoquent la létalité embryonnaire et de graves anomalies du développement chez le rat et le lapin.

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

Fertilité

Des études sur la toxicité chronique, menées chez des rats et des chiens jeunes et adultes, montrent une réduction de la spermatogenèse et une atrophie testiculaire à des doses orales d'acide valproïque de 400 mg/kg/jour ou plus chez le rat (plus ou moins équivalentes ou supérieures à la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m²) et de 150 mg/kg/jour ou plus chez le chien (environ 1,4 fois ou plus la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m²). Le premier volet des études de fertilité chez le rat a révélé que l'administration de doses allant jusqu'à 350 mg/kg/jour (plus ou moins égale à la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m²) pendant 60 jours n'avait aucun effet sur la fertilité.

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

RÉFÉRENCES

1. 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 Falproate Sodium and Clonazepam in Chronic Epilepsy. *Arch Neurol.* 1979; 36:301-4.

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; 45:55-9.
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):105-16.
18. Bowdle TA, Patel JH, Levy RH. Valproic Acid Dosage and Plasma Protein Binding and Clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980; 28(4):487-92.
19. Gram L, Flachs H. Sodium Valproate, Serum Level and Clinical Effect in Epilepsy: A Controlled Study. *Epilepsia.* 1979; 20:303-12.
20. Kapetamovic IM, Kupferberg HJ. Inhibition of Microsomal Phenobarbital Metabolism of Valproic Acid. *Biochem. Pharmacol.* 1981; 30(11):1361-3.
21. Patel IH, Levy RH. Phenobarbital - Valproic Acid Interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979; 27(4):515-21.
22. Bruni J, Wilder BJ. Valproic Acid and Plasma Levels of Phenobarbital. *Neurol.* 1980; 30:94-7.
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):381-3.
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. Monographie de produit DEPAKENE^{MD} (acide valproïque) (BGP Pharma ULC) Date de révision: 18 janvier 2017, numéro de contrôle 200975.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Pr Dom-VALPROIC ACID
Capsule d'acide valproïque
250 mg

Pr Dom-VALPROIC ACID E.C.
Capsules Valproic Acid entérosolubles
500 mg

Ce feuillet, conçu expressément pour le patient, constitue la partie III de la monographie du produit en trois parties publiée quand la vente de Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. au Canada a été autorisée. Il s'agit d'un résumé qui ne contient pas tous les renseignements au sujet de Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. vous a été prescrit pour maîtriser votre épilepsie. Vous devez suivre les recommandations de votre médecin à la lettre.

Comment agit ce médicament :

Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. a des propriétés anticonvulsivantes. Son mode d'action n'a pas encore été établi, mais on croit que son activité dans l'épilepsie est liée à l'élévation des concentrations encéphaliques d'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

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

Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. ne doit pas être pris par :

- les patients qui ont une maladie du foie ou un dysfonctionnement hépatique important;
- les patients atteints d'une maladie mitochondriale (p. ex., la maladie d'Alpers ou d'Alpers-Huttenlocher);
- les patients qui sont allergiques à l'acide valproïque ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C.;
- les patients qui ont une anomalie connue du cycle de l'urée (anomalie génétique);
- les patients atteints de porphyrie (anomalie génétique).

L'ingrédient médicamenteux est :

L'acide valproïque

Les ingrédients non médicinaux sont :

Capsules de 250 mg: AD&C Jaune No. 5 et No. 6, dioxyde de titane, eau, huile de maïs, gélatine, glycérine et oxyde de fer noir.

Capsules entérosolubles 500 mg: Acétone, AD&C bleu No. 1, AD&C jaune no. 6 aluminiums, alcool, D&C jaune no. 10

aluminiums, cellulose d'hydroxypropyl, dioxyde de titane, eau purifiée, gélatine, glycérine, méthanol, phthalate d'acétate de cellulose, et phthalate de diéthyle.

Les formes posologiques sont :

Capsules: 250 mg.

Capsule entérosolubles: 500 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- **Hépatotoxicité :** Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant de l'acide valproïque. La plupart du temps, ces cas se sont produits dans les six premiers mois du traitement par de l'acide valproïque. Les patients prenant plusieurs anticonvulsivants, les enfants, les patients qui ont des antécédents de maladie du foie ou encore les patients qui souffrent de troubles métaboliques, d'une épilepsie grave accompagnée de déficience intellectuelle ou d'une encéphalopathie organique peuvent être plus susceptibles que les autres. L'expérience a montré que les risques d'hépatotoxicité mortelle étaient considérablement plus grands chez les enfants de moins de deux ans, surtout chez ceux qui recevaient plusieurs anticonvulsivants.
- **Anomalies congénitales :** Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. peut causer des anomalies congénitales et des troubles du développement de la petite enfance chez l'enfant s'il est pris durant la grossesse. Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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, pouvant mettre la vie du patient en danger, autant chez des enfants que chez des adultes recevant de l'acide valproïque. Certains cas sont apparus peu de temps après le début du traitement, alors que d'autres sont survenus après plusieurs années d'utilisation. Les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et (ou) l'anorexie peuvent être des symptômes de pancréatite qui demandent une évaluation médicale immédiate.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. si :

- vous avez déjà présenté ou présentez actuellement une maladie du foie, comme la jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux);

- vous avez déjà présenté une réaction allergique ou inhabituelle à de l'acide valproïque (y compris la fièvre ou une éruption cutanée);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez; de l'acide valproïque est excrété dans le lait maternel. Vous devez voir avec votre médecin si vous devez prendre Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. ou allaiter. Vous ne pouvez pas faire les deux.
- vous êtes un homme et envisagez de concevoir un enfant. L'acide valproïque peut vous rendre moins fertile.
- vous prenez tout autre médicament, qu'il soit vendu avec ou sans ordonnance;
- vous avez une maladie rénale;
- vous présentez d'autres affections, notamment des antécédents de coma inexplicé, de déficience intellectuelle ou de tout autre type de dysfonctionnement cérébral;
 - vous avez des troubles psychiatriques ou des idées suicidaires;
 - vous consommez régulièrement de l'alcool.

Précautions à prendre pendant le traitement par Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. :

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

Femmes pouvant avoir des enfants

- Toutes les fillettes, adolescentes et femmes en âge de procréer qui reçoivent un traitement par Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. doivent discuter avec leur professionnel de la santé de la possibilité de prendre un autre antiépileptique que Dom-VALPROIC

ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. Si vous êtes une patiente en mesure de procréer, vous ne devez prendre Si vous décidez de prendre Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C., 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C.

- 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C.
- 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C.

Femmes enceintes

- La prise de Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. durant la grossesse, votre bébé court un risque important de présenter des malformations congénitales et 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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 Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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 devenir enceinte, ou si vous devenez enceinte pendant que vous prenez Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C., informez-en immédiatement votre médecin. N'arrêtez pas de prendre subitement votre médicament. Vous devez discuter avec votre médecin des choix de traitement appropriés qui s'offrent à vous, afin d'être sûre que les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus.
- Registre des grossesses : Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C., 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/>.

- certains médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac et l'ulcère gastroduodéal, comme la cimétidine;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), les antidépresseurs tricycliques, comme 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;
- les antipsychotiques.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Consultez votre médecin avant de prendre tout autre médicament, même ceux qui sont vendus sans ordonnance. Certains médicaments peuvent provoquer des effets indésirables lorsqu'ils sont pris en même temps que Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C.

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

Il se peut que votre médecin ait à prendre des échantillons de votre sang pour en mesurer la quantité de Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. présent afin d'ajuster la dose du médicament.

Ne cessez pas de prendre Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. 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 que vous preniez Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. exactement comme l'a prescrit votre médecin.

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

Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. peut être pris avec ou sans nourriture.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- De rares cas de coma chez des patients prenant Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. seul ou en association avec du phénobarbital ont été signalés.
- On a fait état de réactions cutanées graves (notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nérosante toxique) lors de l'administration concomitante de lamotrigine et de Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. comprennent :

- les anticonvulsivants comme la carbamazépine, la lamotrigine, la primidone, le topiramate, le felbamate, la phénytoïne, l'éthosuximide, le phénobarbital, l'olanzapine et le rufinamide;
- les anticoagulants comme l'acide acétylsalicylique, la warfarine, le dicumarol;
- les benzodiazépines, comme le diazépam, le lorazépam, le clonazépam;
- certains médicaments utilisés pour traiter des infections, comme la rifampine;
- certains médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme le tolbutamide;
- certains médicaments anti-VIH, comme la zidovudine, le ritonavir, le lopinavir, la lamivudine;
- tous les antibiotiques de la classe des carbapénems, comme le doripénem, l'ertapénem, l'imipénem, le mérépénem;

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C., 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 :

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

EFFETS INDÉSIRABLES : MESURES À PRENDRE

Si vous ressentez des effets indésirables incommodes ou inhabituels pendant votre traitement par Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C., consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement.

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

Sachez cependant qu'il se peut que vous ne ressentiez pas ces effets, car chaque patient peut réagir au médicament de façon différente.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme et effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Rendez-vous à l'urgence
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Hallucinations : voir ou entendre quelque chose qui n'existe pas	√		
Peu Fréquent	Dysfonctionnement cérébral en raison d'un taux élevé d'ammoniaque dans le sang (fatigue, vomissements, démarche anormale, irritabilité extrême†, comportement combatif et étrange††, refus de manger de la viande ou des aliments riches en protéines††)		√	
	Diminution du nombre de plaquettes dans le sang (pouvant facilement causer des ecchymoses et des saignements au niveau de la peau ou d'autres régions)		√	
	Affection du foie (faiblesse, fatigue, douleurs abdominales, diarrhée, enflure du visage, perte d'appétit, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, nausées et vomissements)		√	
	Affection du pancréas (douleurs abdominales, nausées, vomissements et (ou) perte d'appétit)		√	
	Pensées suicidaires ou envie de se faire du mal , symptômes de dépression ou changement inhabituel de l'humeur ou du comportement			
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 vieux ou les adultes

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous remarquez des effets inattendus lors du traitement par Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les capsules de Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. devraient être conservées entre 15 °C et 30°C.

Garder Dom-VALPROIC ACID et Dom-VALPROIC ACID E.C. hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS

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 (<http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) 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 obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Dominion Pharmacal, au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par
Dominion Pharmacal
Montréal Canada
H4P 2T4

Dernière révision :

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Pr Dom-VALPROIC ACID
Solution orale
250 mg et 5 mL

Ce feuillet, conçu expressément pour le patient, constitue la partie III de la monographie du produit en trois parties publiée quand la vente de Dom-VALPROIC ACID au Canada a été autorisée. Il s'agit d'un résumé qui ne contient pas tous les renseignements au sujet de Dom-VALPROIC ACID. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Dom-VALPROIC ACID vous a été prescrit pour maîtriser votre épilepsie. Vous devez suivre les recommandations de votre médecin à la lettre.

Comment agit ce médicament :

Dom-VALPROIC ACID a des propriétés anticonvulsivantes. Son mode d'action n'a pas encore été établi, mais on croit que son activité dans l'épilepsie est liée à l'élévation des concentrations encéphaliques d'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

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

Dom-VALPROIC ACID ne doit pas être pris par :

- les patients qui ont une maladie du foie ou un dysfonctionnement hépatique important;
- les patients atteints d'une maladie mitochondriale (p. ex., la maladie d'Alpers ou d'Alpers-Huttenlocher);
- les patients qui sont allergiques à l'acide valproïque ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de Dom-VALPROIC ACID ;
- les patients qui ont une anomalie connue du cycle de l'urée (anomalie génétique);
- les patients atteints de porphyrie (anomalie génétique).

L'ingrédient médicamenteux est :

L'acide valproïque

Les ingrédients non médicinaux sont :

AD&C rouge no. 2, benzoate de sodium, dextrose, glycérine, eau purifiée, méthylparaben, phosphate de potassium dibasique, propylène glycol, saveur artificielle de cerise, saveur artificielle de cerise sauvage et sucrose.

Les formes posologiques sont :
Solution orale : 250 mg et 5 mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- **Hépatotoxicité :** Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant de l'acide valproïque. La plupart du temps, ces cas se sont produits dans les six premiers mois du traitement par de l'acide valproïque. Les patients prenant plusieurs anticonvulsivants, les enfants, les patients qui ont des antécédents de maladie du foie ou encore les patients qui souffrent de troubles métaboliques, d'une épilepsie grave accompagnée de déficience intellectuelle ou d'une encéphalopathie organique peuvent être plus susceptibles que les autres. L'expérience a montré que les risques d'hépatotoxicité mortelle étaient considérablement plus grands chez les enfants de moins de deux ans, surtout chez ceux qui recevaient plusieurs anticonvulsivants.
- **Anomalie congénitales :** Dom-VALPROIC ACID peut causer des anomalies congénitales et des troubles du développement de la petite enfance chez l'enfant s'il est pris durant la grossesse. Dom-VALPROIC ACID 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 Dom-VALPROIC ACID. 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, pouvant mettre la vie du patient en danger, autant chez des enfants que chez des adultes recevant de l'acide valproïque. Certains cas sont apparus peu de temps après le début du traitement, alors que d'autres sont survenus après plusieurs années d'utilisation. Les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et (ou) l'anorexie peuvent être des symptômes de pancréatite qui demandent une évaluation médicale immédiate.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Dom-VALPROIC ACID si :

- vous avez déjà présenté ou présentez actuellement une maladie du foie, comme la jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux);
- vous avez déjà présenté une réaction allergique ou inhabituelle à de l'acide valproïque (y compris la fièvre ou une éruption cutanée);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez; de l'acide valproïque est excrété dans le lait maternel. Vous devez voir avec votre médecin si vous devez prendre Dom-VALPROIC ACID ou allaiter. Vous ne pouvez pas faire les deux

- Vous êtes un homme et envisagez de concevoir un enfant. Dom-VALPROIC ACID peut vous rendre moins fertile;
- vous prenez tout autre médicament, qu'il soit vendu avec ou sans ordonnance;
- vous avez une maladie rénale;
- vous présentez d'autres affections, notamment des antécédents de coma inexplicé, de déficience intellectuelle ou de tout autre type de dysfonctionnement cérébral;
- vous avez des troubles psychiatriques ou des idées suicidaires;
- vous consommez régulièrement de l'alcool.

Précautions à prendre pendant le traitement par Dom-VALPROIC ACID:

- Vous devez voir régulièrement votre médecin qui vérifiera l'effet de Dom-VALPROIC ACID sur votre état. Toutefois, si votre épilepsie s'aggrave, vous devez aviser sans tarder votre médecin.
- Étant donné que Dom-VALPROIC ACID peut entraîner un manque de coordination et (ou) de la somnolence, vous devez éviter les occupations telles que la conduite d'une automobile et la manœuvre de machines dangereuses avant d'être bien certain que le médicament n'entraîne pas de somnolence.
- Vous ne devez pas cesser de prendre votre médicament sans l'autorisation de votre médecin. Assurez-vous de toujours avoir une provision suffisante de Dom-VALPROIC ACID. N'oubliez pas que ce médicament vous a été prescrit pour vous seul; vous ne devez donc jamais le donner à qui que ce soit.
- 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 Dom-VALPROIC ACID 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 Dom-VALPROIC ACID doivent discuter avec leur professionnel de la santé de la possibilité de prendre un autre antiépileptique que Dom-VALPROIC ACID. Si vous êtes une patiente en mesure de procréer, vous ne devez prendre Dom-VALPROIC ACID que si que si aucun autre traitement ne fonctionne pour vous. Si vous décidez de prendre Dom-VALPROIC ACID, 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 Dom-VALPROIC ACID.
- 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 Dom-VALPROIC ACID.

- 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 Dom-VALPROIC ACID. 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 Dom-VALPROIC ACID.

Femmes enceintes

- La prise de Dom-VALPROIC ACID 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 Dom-VALPROIC ACID 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 Dom-VALPROIC ACID 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 Dom-VALPROIC ACID 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 devenir enceinte, ou si vous devenez enceinte pendant que vous prenez Dom-VALPROIC ACID, informez-en immédiatement votre médecin. N'arrêtez pas de prendre subitement votre médicament. Vous devez discuter avec votre médecin des choix de traitement appropriés qui s'offrent à vous, afin d'être sûre que les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- De rares cas de coma chez des patients prenant Dom-VALPROIC ACID seul ou en association avec du phénobarbital ont été signalés.
- On a fait état de réactions cutanées graves (notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante toxique) lors de l'administration concomitante de lamotrigine et de Dom-VALPROIC ACID.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec Dom-VALPROIC ACID comprennent :

- les anticonvulsivants comme la carbamazépine, la lamotrigine, la primidone, le topiramate, le felbamate, la phénytoïne, l'éthosuximide, le phénobarbital, l'olanzapine, le rufinamide;
- les anticoagulants comme l'acide acétylsalicylique, la warfarine, le dicumarol;
- les benzodiazépines, comme le diazépam, le lorazépam, le clonazépam;
- certains médicaments utilisés pour traiter des infections, comme la rifampine;
- certains médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme le tolbutamide;
- certains médicaments anti-VIH, comme la zidovudine, le ritonavir, le lopinavir, la lamivudine;
- tous les antibiotiques de la classe des carbapénems, comme le doripénem, l'ertapénem, l'imipénem, le méropénem;
- certains médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac et l'ulcère gastroduodéal, comme la cimétidine;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), les antidépresseurs tricycliques, comme 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;
- les antipsychotiques

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Le traitement par Dom-VALPROIC ACID ne doit être instauré et supervisé que par un médecin spécialisé dans le traitement de l'épilepsie ou de la manie (trouble bipolaire). Consultez votre médecin avant de prendre tout autre médicament, même ceux qui sont vendus sans ordonnance. Certains médicaments peuvent provoquer des effets indésirables lorsqu'ils sont pris en même temps que Dom-VALPROIC ACID.

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

Il se peut que votre médecin ait à prendre des échantillons de votre sang pour en mesurer la quantité de Dom-VALPROIC ACID présent afin d'ajuster la dose du médicament.

Ne cessez pas de prendre Dom-VALPROIC ACID 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 que vous preniez Dom-VALPROIC ACID exactement comme l'a prescrit votre médecin.

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

Dom-VALPROIC ACID peut être pris avec ou sans nourriture.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de Dom-VALPROIC ACID, 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 :

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

EFFETS INDÉSIRABLES : MESURES À PRENDRE

Si vous ressentez des effets indésirables incommodes ou inhabituels pendant votre traitement par Dom-VALPROIC ACID, consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement.

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

Sachez cependant qu'il se peut que vous ne ressentiez pas ces effets, car chaque patient peut réagir au médicament de façon différente.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme et effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Rendez-vous à l'urgence
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Hallucinations : voir ou entendre quelque chose qui n'existe pas	√		
	Dysfonctionnement cérébral en raison d'un taux élevé d'ammoniaque dans le sang (fatigue, vomissements, démarche anormale, irritabilité extrême†, comportement combatif et étrange††, refus de manger de la viande ou des aliments riches en protéines††)		√	
Peu Fréquent	Diminution du nombre de plaquettes dans le sang (pouvant facilement causer des ecchymoses et des saignements au niveau de la peau ou d'autres régions)		√	
	Affection du foie (faiblesse, fatigue, douleurs abdominales, diarrhée, enflure du visage, perte d'appétit, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, nausées et vomissements)		√	
	Affection du pancréas (douleurs abdominales, nausées, vomissements et (ou) perte d'appétit)		√	
	Pensées suicidaires ou envie de se faire du mal , symptômes de dépression ou changement inhabituel de l'humeur ou du comportement		√	
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 vieux ou les adultes				

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous remarquez des effets inattendus lors du traitement par Dom-VALPROIC ACID veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

La solution orale de Dom-VALPROIC ACID devrait être conservée entre 15 °C et 30 °C.

Garder Dom-VALPROIC ACID hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) 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 obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Dominion Pharmacal, au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par
Dominion Pharmacal
 Montréal Canada
 H4P 2T4

Dernière révision: 12 mai 2017