

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrDEPAKENE®

acide valproïque

Solution buvable, 250 mg/5 mL d'acide valproïque (sous forme de valproate de sodium), Orale

USP

Antiépileptique

BGP Pharma ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :  
2014, DE, 22  
Date de révision :  
2021, MA, 03

Numéro de contrôle de la présentation : 247699

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	2019-02
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2019-02
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2019-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2019-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	2021-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2020-03
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Allaitement	2019-02

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES .....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	4
1 INDICATIONS .....	4
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS .....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	6
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	7
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	9
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières .....	22
7.1.1 Femmes enceintes.....	22

7.1.2	Allaitement .....	29
7.1.3	Enfants.....	29
7.1.4	Personnes âgées .....	29
8	EFFETS INDÉSIRABLES .....	31
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	31
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	35
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	36
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	36
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	36
9.3	Interactions médicament-comportement .....	36
9.4	Interactions médicament-médicament.....	36
9.5	Interactions médicament-aliment.....	49
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	50
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	50
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	50
10.1	Mode d'action .....	50
10.2	Pharmacodynamie .....	50
10.3	Pharmacocinétique .....	50
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....	52
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	52
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....	52
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....	52
14	ESSAIS CLINIQUES .....	53
15	MICROBIOLOGIE .....	53
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	53
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....	57

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

### 1 INDICATIONS

DEPAKENE® (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 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité grave ou mortelle.

#### 1.1 Enfants

Pédiatrie (enfants < 18 ans) : Si l'on doit administrer DEPAKENE® 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants).

#### 1.2 Personnes âgées

Gériatrie (personnes ≥ 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de DEPAKENE® 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 DEPAKENE® 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques, Posologie chez les patients âgés et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de DEPAKENE® (acide valproïque) est contre-indiqué :

- 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 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie de produit.
- pour le traitement de l'épilepsie

- chez les femmes enceintes, sauf si aucun autre traitement approprié n'est possible (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Programme de prévention des grossesses, et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).
- chez les femmes aptes à procréer, sauf si les conditions du Programme de prévention des grossesses sont respectées (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Programme de prévention des grossesses, et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).
- en présence d'une affection hépatique ou d'un dysfonctionnement hépatique important (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Hépatotoxicité et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).
- en présence d'anomalies connues du cycle de l'urée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Anomalies du cycle de l'urée).
- dans les cas de porphyrie avérée.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- Hépatotoxicité : Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant DEPAKENE® (acide valproïque). La plupart du temps, ces cas se sont produits dans les six premiers mois du traitement par DEPAKENE®. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre DEPAKENE® 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité grave ou mortelle).
- Fillettes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes (tératogénicité) : DEPAKENE® peut être nocif pour le fœtus. En raison de son fort potentiel tératogène et du risque de troubles du développement chez les nourrissons exposés *in utero*, DEPAKENE® ne doit pas être utilisé chez les fillettes, les femmes aptes à procréer et les femmes enceintes, sauf si les autres traitements sont inefficaces ou ne sont pas tolérés. 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes, Fillettes, femmes aptes à procréer et femmes enceintes et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes, Risque lié à l'exposition au valproate pendant la grossesse et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes, Risques chez le nouveau-né).

- 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). DEPAKENE® 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 2 CONTRE-INDICATIONS). Chez les enfants âgés de plus de 2 ans qui présentent des signes cliniques évoquant une maladie mitochondriale héréditaire, DEPAKENE® ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué. Pendant le traitement par DEPAKENE®, 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, 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 DEPAKENE®. 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 DEPAKENE®. 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Pancréatite).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Plus la dose de DEPAKENE® (acide valproïque) augmente, plus les concentrations plasmatiques de phénobarbital et (ou) de phénytoïne donnés en association sont susceptibles de changer (voir 9 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 9 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 DEPAKENE®, 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées).

Effets indésirables liés à la dose :

La fréquence des effets indésirables (particulièrement l'élévation du taux des enzymes hépatiques et la thrombocytopénie) peut augmenter avec la dose. La probabilité de thrombocytopénie semble s'accroître significativement à des concentrations de valproate total  $\geq 110$  mcg/mL (femmes) ou  $\geq 135$  mcg/mL (hommes) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions indésirables liées à la posologie : 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.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

DEPAKENE® (acide valproïque) 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 1).

Tableau 1 - Dose initiale selon le poids (15 mg/kg/jour)

Poids		Dose quotidienne totale (mg)	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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Passage de DEPAKENE® à EPIVAL® :

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

Chez les patients qui recevaient DEPAKENE®, le traitement par EPIVAL® 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 d'EPIVAL®, on peut choisir une administration 2 f.p.j. ou 3 f.p.j. chez certains patients. Lorsque l'on ajuste la posologie d'EPIVAL® 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, femmes aptes à 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 valproate ne doit pas être utilisé chez les fillettes et les femmes aptes à procréer, sauf si les autres traitements sont inefficaces et non tolérés (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Programme de prévention des grossesses et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).

Le valproate est prescrit et délivré dans le cadre du Programme de prévention des grossesses du valproate (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Programme de prévention des grossesses).

Si, exceptionnellement, la seule option possible pour le traitement de l'épilepsie chez une femme enceinte est le valproate, l'acide valproïque doit, de préférence, être prescrit comme monothérapie à la plus faible dose efficace possible et, si cela est possible, dans une formulation à libération prolongée. Pendant la grossesse, la dose quotidienne des formulations à libération immédiate 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.

#### 4.4 Administration

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

#### 4.5 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.

### 5 SURDOSAGE

Le surdosage avec DEPAKENE® (acide valproïque) peut entraîner de la somnolence, une hypotonie musculaire, une hyporéflexie, un myosis, une insuffisance respiratoire, une hypotension, une acidose métabolique, un blocage cardiaque, un coma profond et un collapsus cardiovasculaire (état de choc). Des cas d'hypertension intracrânienne associée à un œdème cérébral ont été signalés. Bien qu'on ait signalé des cas de décès, certains patients se sont rétablis après l'atteinte de concentrations de valproate pouvant s'élever à 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 DEPAKENE® 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 DEPAKENE® sur le SNC. Cependant, comme la naloxone peut aussi, en théorie, neutraliser les propriétés anticonvulsivantes de DEPAKENE®, on ne doit l'utiliser qu'avec précaution.

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

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	solution buvable à 250 mg/5 mL	arôme artificiel de cerise, AD&C rouge no 40, glycérine, acide chlorhydrique*, méthylparabène**, propylparabène**, eau purifiée, hydroxyde de sodium*, sorbitol, saccharose***, vanilline.

\* l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium sont utilisés pour ajuster le pH.

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

\*\*\* La solution buvable DEPAKENE® renferme 3 g de saccharose par dose de 5 mL.

DEPAKENE® (acide valproïque) est offert en solution buvable rouge dosée à 250 mg d'acide valproïque, sous forme de sel sodique, par 5 mL (50 mg/mL) et présentée en flacons de 240 mL.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Programme de prévention des grossesses :

Le valproate a un fort potentiel tératogène et les enfants exposés *in utero* au valproate sont fortement à risque de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux majeurs (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).

L'emploi de DEPAKENE® est contre-indiqué dans le traitement de l'épilepsie pendant la grossesse sauf si aucun autre traitement ne convient (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

- Conditions du programme de prévention des grossesses

Le prescripteur doit s'assurer que :

- les circonstances individuelles sont évaluées dans chaque cas et sont discutées avec la patiente. Cette condition vise à garantir l'engagement de la patiente et sa compréhension des différentes options de traitement, ainsi que des risques associés et des mesures à prendre pour limiter les risques.
- le risque de grossesse est évalué chez toutes les patientes.
- la patiente comprend et accepte les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux majeurs, ainsi que l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés *in utero* au valproate.
- la patiente comprend la nécessité de se soumettre à des tests de grossesse avant et pendant le traitement par le valproate tel que jugé nécessaire par la patiente ou le médecin traitant, au besoin. Il est recommandé de se soumettre à un test de grossesse en l'absence de menstruations, après l'échec du mode de contraception choisi ou au besoin.
- la patiente reçoit des conseils sur la contraception et que la patiente est capable de se conformer à la nécessité de l'utilisation d'une contraception efficace et fiable (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Programme de prévention des grossesses, Contraception) sans interruption pour toute la durée du traitement par le valproate.
- la patiente comprend la nécessité de l'évaluation régulière du traitement (au moins une fois par année) par un spécialiste ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'épilepsie.
- la patiente comprend la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle prévoit tomber enceinte pour en discuter avec celui-ci en temps opportun et passer à un autre traitement avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.
- la patiente comprend la nécessité de consulter immédiatement son médecin si elle tombe enceinte.

- la patiente a reçu le guide du patient.
- la patiente a affirmé comprendre les dangers associés à l'utilisation du valproate et les précautions nécessaires à prendre en cours de traitement (Formulaire annuel d'acceptation des risques).

Ces conditions s'appliquent aussi aux femmes qui ne sont présentement pas actives sexuellement, sauf si le prescripteur juge que des raisons probantes et convaincantes indiquent sans laisser place au doute qu'il n'existe pas de risque de grossesse.

Un pharmacien ou un autre professionnel de la santé doit s'assurer que :

- la carte du patient est présentée chaque fois que le valproate est dispensé et que la patiente en comprend le contenu.
- la patiente reçoive la consigne de ne pas cesser le traitement par le valproate et de contacter immédiatement un spécialiste en cas de grossesse planifiée ou présumée.

- Fillettes

- Le prescripteur doit s'assurer que les parents ou les aidants d'une fillette recevant un traitement par le valproate comprennent la nécessité de contacter le spécialiste dès qu'elle présente ses premières règles.
- Le prescripteur doit s'assurer que les parents ou les aidants d'une fillette ayant eu ses premières règles reçoivent de l'information complète à propos des risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux majeurs, ainsi que de l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés *in utero* au valproate.
- Le spécialiste prescrivant le médicament doit réévaluer tous les ans la nécessité de poursuivre le traitement par le valproate chez les patientes ayant déjà eu leurs premières règles et envisager les autres options de traitement. Si le traitement par le valproate est le seul traitement approprié, la patiente doit utiliser au moins une forme de contraception efficace et fiable (de préférence une méthode ne dépendant pas de l'utilisateur) ou deux méthodes complémentaires de contraception. La patiente doit également rencontrer toutes les autres conditions du Programme de prévention des grossesses. Le spécialiste doit faire tout ce qui est en son pouvoir pour faire passer la fillette à un autre traitement avant qu'elle n'atteigne l'âge adulte.

- Test de grossesse

Il faut exclure toute grossesse avant de commencer le traitement par le valproate. Le traitement ne doit pas être instauré chez les femmes aptes à procréer en l'absence d'un résultat négatif à un test de grossesse plasmatique, confirmé par un professionnel de la santé, afin d'exclure toute utilisation non souhaitée pendant une grossesse.

- Contraception

Les femmes aptes à procréer auxquelles on prescrit du valproate doivent utiliser au moins une forme efficace et fiable de contraception (de préférence une méthode ne dépendant pas de l'utilisateur) ou deux méthodes complémentaires de contraception, sans interruption, pendant la durée complète du traitement par le valproate. Ces patientes doivent recevoir de l'information complète sur la

prévention des grossesses et doivent être orientées vers un professionnel pour recevoir des conseils en matière de contraception si elles n'utilisent pas une méthode de contraception efficace. Les circonstances individuelles doivent être évaluées pour chaque cas lors du choix de la méthode de contraception et la patiente doit participer à ce processus pour garantir son engagement et son observance à l'égard des mesures choisies. Même une patiente aménorrhéique doit suivre toutes les consignes sur la contraception efficace et fiable. Au moins une (1) de ces formes de contraception doit être une méthode primaire, c'est-à-dire, soit une ligature de trompes, un partenaire vasectomisé, un dispositif intra-utérin (stérilet), des contraceptifs oraux, ou des produits anticonceptionnels hormonaux topiques/injectables/insérables. Les formes de contraception secondaires ou de barrière comprennent les diaphragmes, les condoms en latex, et les capes cervicales. Les diaphragmes et les capes cervicales doivent tous deux être utilisés avec un spermicide.

Les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes peuvent entraîner une baisse des taux sériques de valproate et possiblement réduire l'efficacité du valproate. On doit aviser les patientes qui prennent DEPAKENE® de ne pas commencer ou abandonner un traitement par de tels produits sans d'abord consulter leur médecin. Les prescripteurs devraient surveiller les taux sériques de valproate et la réponse clinique des patientes lors de l'initiation ou de l'abandon de produits contenant des œstrogènes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes, Fillettes/Femmes aptes à procréer/Femmes enceintes et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 3).

- Évaluation annuelle du traitement par un spécialiste

Le spécialiste doit évaluer au moins tous les ans, si le valproate est l'option thérapeutique la plus appropriée pour la patiente. Le spécialiste doit discuter du Formulaire annuel d'acceptation des risques au début du traitement et à chaque évaluation annuelle et doit s'assurer que la patiente en comprend le contenu.

- Planification d'une grossesse

Un spécialiste ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par le valproate et envisager d'autres options de traitement. Le maximum doit être fait pour que la patiente passe à un autre traitement plus approprié avant la conception et avant l'arrêt de la contraception (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes). Si aucun autre traitement n'est possible, la patiente doit recevoir des conseils supplémentaires sur les risques que présente le valproate pour l'enfant à naître afin d'éclairer son choix par rapport à la planification familiale.

- En cas de grossesse

Si une femme recevant un traitement par le valproate tombe enceinte, elle doit immédiatement être adressée à un spécialiste qui réévaluera le traitement par le valproate et envisagera d'autres options de traitement. Les patientes enceintes exposées au valproate et leur partenaire doivent être orientés vers un spécialiste ayant de l'expérience dans la médecine périnatale pour obtenir une évaluation et des conseils par rapport à la grossesse exposée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).

Lorsque disponible, on devrait offrir aux femmes enceintes recevant un traitement par DEPAKENE® un dépistage diagnostique prénatal pour détecter les anomalies du tube neural ou autres.

- Matériel éducatif

Dans le but d'aider les professionnels de la santé et les patientes à éviter l'exposition au valproate pendant la grossesse, le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché a préparé du matériel éducatif pour insister sur les mises en garde et pour guider les femmes aptes à procréer dans l'utilisation du valproate et les informer des détails du Programme de prévention des grossesses. Toutes les femmes aptes à procréer recevant un traitement par le valproate doivent recevoir un guide du patient et une carte du patient.

Le spécialiste doit faire remplir un Formulaire d'acceptation des risques au début du traitement et à chaque évaluation annuelle du traitement par le valproate ainsi que lorsqu'une femme prévoit tomber enceinte ou est tombée enceinte. Le spécialiste devrait réévaluer les risques et les bienfaits du traitement par le valproate et déterminer si la patiente devrait ou non poursuivre le traitement.

#### Généralités :

Les traitements par les agents antiépileptiques, y compris DEPAKENE® (acide valproïque), doivent être arrêtés progressivement afin de réduire au minimum les risques de convulsions ou d'augmentation de la fréquence des convulsions (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 3).

- 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.

#### Cancérogenèse 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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité).

#### Conduite de véhicules et utilisation de machines

DEPAKENE® peut entraîner une dépression du système nerveux central (SNC), surtout lorsqu'il est pris avec d'autres déprimeurs du SNC, comme l'alcool. Il y a donc lieu de conseiller aux patients prenant DEPAKENE® 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.

Endocrinien/métabolisme :

- Anomalies du cycle de l'urée

L'emploi de DEPAKENE® (acide valproïque) 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 DEPAKENE® en présence d'anomalies du cycle de l'urée, groupe d'anomalies génétiques rares, notamment chez des patients souffrant de carence en ornithine transcarbamylase. Avant d'entreprendre un traitement par DEPAKENE®, il convient de s'assurer que les patients suivants ne présentent pas d'anomalies du cycle de l'urée :

- 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 inexplicable ou des antécédents d'élévation des taux plasmatiques d'ammoniaque ou de glutamine;
  - Patients présentant des signes et symptômes d'anomalies du cycle de l'urée, par exemple, vomissements et léthargie cycliques, irritabilité extrême épisodique, ataxie, faible taux d'azote uréique du sang et refus de manger des protéines;
  - Patients ayant des antécédents familiaux d'anomalies du cycle de l'urée ou de décès inexplicable chez les nourrissons (surtout les garçons);
  - Patients qui présentent d'autres signes ou symptômes d'anomalies du cycle de l'urée. Les patients qui, au cours d'un traitement par DEPAKENE®, présentent des symptômes d'encéphalopathie hyperammonémique inexplicable doivent être traités sans délai (ce qui comprend l'arrêt du traitement par DEPAKENE®) et subir des épreuves visant à déterminer la présence d'anomalies sous-jacentes du cycle de l'urée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hyperammonémie et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperammonémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate, d'acétazolamide, de phénobarbital ou de phénytoïne).
- Hyperammonémie

Des cas d'hyperammoniémie ont été signalés avec l'emploi de DEPAKENE® 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'hyperammoniémie chez les patients souffrant d'hypothermie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hypothermie). Si le taux d'ammoniaque plasmatique a augmenté, le traitement par DEPAKENE® doit être interrompu. Il faut ensuite prendre les mesures qui s'imposent pour traiter l'hyperammoniémie, et faire subir au patient des épreuves visant à déterminer la présence d'anomalies sous-jacentes du cycle de l'urée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Anomalies du cycle de l'urée et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hyperammoniémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate, d'acétazolamide, de phénobarbital ou de phénytoïne).

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 DEPAKENE®.

- Hyperammoniémie 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 DEPAKENE® a été associé à de l'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie chez des patients qui toléraient bien l'un ou l'autre médicament pris seul. Les symptômes cliniques de l'encéphalopathie hyperammonémique comprennent souvent des altérations subites du niveau de conscience et (ou) de la fonction cognitive accompagnées de léthargie ou de vomissements. L'hypothermie peut également être une manifestation l'hyperammoniémie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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, l'acétazolamide, le phénobarbital ou la 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, l'acétazolamide, le phénobarbital ou la phénytoïne et DEPAKENE® pourrait exacerber les anomalies existantes ou révéler des insuffisances chez des personnes susceptibles (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Anomalies du cycle de l'urée et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, 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 DEPAKENE®. Cette réaction indésirable peut aussi survenir chez les patients qui prennent du topiramate en association avec DEPAKENE®, après le début du traitement par le topiramate ou après avoir augmenté la dose quotidienne de ce dernier (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 3). L'hypothermie peut se manifester par diverses anomalies cliniques, notamment : léthargie, confusion, coma et altérations significatives d'importants systèmes organiques, comme l'appareil cardiovasculaire et l'appareil respiratoire. La prise en charge et l'évaluation cliniques doivent comprendre l'examen des concentrations d'ammoniaque dans le sang. On doit envisager d'interrompre le traitement par DEPAKENE® chez les patients qui présentent une hypothermie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hyperammoniémie).

- Intolérance au sucrose ou au fructose

La solution buvable DEPAKENE® 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 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE).

La solution buvable DEPAKENE® renferme du sorbitol. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Hématologique :

- 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 DEPAKENE®. 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 DEPAKENE® ou d'interrompre le traitement (voir aussi 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Réactions indésirables liées à la posologie : thrombocytopénie).

De plus, les résultats d'une étude croisée avec EPIVAL® ER (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 x 10<sup>9</sup>/L) causée par le traitement était significativement plus élevée après 12 semaines de traitement par EPIVAL® ER qu'après une même période de traitement par EPIVAL® (7 cas de numération plaquettaire faible vs 3 cas, respectivement).

- Réactions indésirables liées à la posologie : 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 EPIVAL® (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  $\geq 110$  mcg/mL (femmes) ou  $\geq 135$  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.

Hépatique/biliaire/pancréatique :

- Hépatotoxicité grave ou mortelle

Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant DEPAKENE® et ses dérivés. Ces cas sont survenus généralement dans les six premiers mois du traitement par DEPAKENE®. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre DEPAKENE® 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 DEPAKENE® 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 DEPAKENE® 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 DEPAKENE® en monothérapie.

Si l'on doit administrer DEPAKENE® 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants).

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 DEPAKENE®, 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 DEPAKENE®. Il importe d'ajuster constamment la posologie de façon à ce que le patient reçoive toujours la plus faible dose permettant de prévenir les crises.

Aux premiers signes d'un dysfonctionnement 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 2 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 2 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 inexpliquées 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, DEPAKENE® ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué. Pendant le traitement par DEPAKENE®, 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 DEPAKENE® et prescrire un autre traitement. Cette mesure ne suffit cependant pas toujours à interrompre l'évolution de l'insuffisance hépatique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 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 DEPAKENE®. 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 DEPAKENE®. 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 DEPAKENE®. Il est recommandé d'entreprendre un autre traitement contre l'affection sous-jacente, compte tenu des données cliniques.

Musculo-squelettique/rhabdomyolyse :

De rares cas de rhabdomyolyse, sans lien avec un syndrome malin des neuroleptiques, ont été signalés chez des patients traités par DEPAKENE®, 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 DEPAKENE® 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 DEPAKENE® à des patients ayant des facteurs prédisposants/de risque, notamment les suivants : antécédents de troubles musculaires, tels qu'un déficit en carnitine palmitoyltransférase II, hypothyroïdie non maîtrisée, insuffisance hépatique ou rénale, prise de médicaments concomitants connus pour être associés à la rhabdomyolyse (p. ex., statines, antipsychotiques, diurétiques, certains antidépresseurs).

Neurologique :

- Atrophie du cerveau

Après la commercialisation du produit, on a signalé des cas d'atrophie cérébrale et cérébelleuse réversible et irréversible accompagnée de symptômes neurologiques, chez des enfants, des adultes et des personnes âgées recevant un traitement par le valproate. On a également constaté qu'il y avait une relation temporelle entre le traitement par le valproate et l'apparition de l'atrophie cérébrale et des signes et symptômes qui y sont associés. Dans certains cas, les symptômes ont disparu après l'abandon du traitement par le valproate, mais les patients se sont rétablis avec des séquelles permanentes (voir 8 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 cognitif, 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).

- Aggravation des convulsions

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

Psychiatrique :

- Comportement et 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.

Rénal :

- 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.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes :

- 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.

On ignore l'effet de DEPAKENE® sur le développement testiculaire chez l'humain (pour les résultats des études sur l'animal voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement, Fertilité).

L'administration de valproate a été associée à une qualité réduite du sperme chez les humains et peut ainsi altérer la fertilité chez l'homme (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). L'abandon du traitement ou une réduction de la dose de valproate pourrait être associé à une amélioration des marqueurs de fertilité altérée chez l'homme et pourrait être lié à une conception réussie, tel qu'observée dans certains rapports de cas.

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 DEPAKENE® chez des patients adultes et des enfants (temps médian de détection de la réaction de 21 jours; plage de 1 à 40 jours). Bien que le nombre de cas signalés soit limité, un grand nombre d'entre eux ont nécessité l'hospitalisation, et au moins un s'est soldé par un décès. Les signes et les symptômes de la réaction d'hypersensibilité pluriorganique se sont manifestés de différentes façons; d'une manière générale, les patients ont souffert entre autres de fièvre et d'éruptions cutanées associées à l'atteinte d'autres systèmes organiques. D'autres manifestations pouvant être associées à une telle réaction comprennent : lymphadénopathie, hépatite, anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique, anomalies hématologiques (p. ex., éosinophilie, thrombocytopénie, neutropénie), prurit, néphrite, oligurie, syndrome hépato-rénal, arthralgie et asthénie. Comme les manifestations de la réaction d'hypersensibilité pluriorganique sont variables, d'autres signes et symptômes, non mentionnés ici, en regard d'autres systèmes organiques peuvent se manifester. Si une telle réaction est soupçonnée, il faut arrêter le traitement par DEPAKENE® 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.

Peau:

- Réactions cutanées graves

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

Surveillance et tests de laboratoire :

Étant donné que DEPAKENE® 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 de valproate et de ces médicaments au début du traitement et chaque fois que l'on ajoute ou retire un médicament inducteur d'enzymes (voir 9 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hyperammonémie; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Thrombocytopénie et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 3).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Fillettes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes :

DEPAKENE® peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. L'emploi de DEPAKENE® pendant la grossesse est associé à un risque accru de graves anomalies congénitales, comme les anomalies du tube neural (p. ex. *spina-bifida*), les malformations craniofaciales, la fente palatine, les malformations cardiovasculaires (p. ex., communication interauriculaire), l'hypospadias, etc. On a, dans certains cas, signalé des décès (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes, Malformations congénitales).

On ne doit pas utiliser DEPAKENE® pour traiter les fillettes, les femmes aptes à procréer et les femmes enceintes sauf si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés. Les risques et les bienfaits devraient être minutieusement réévalués, au moins annuellement, à la puberté, et en urgence lorsqu'une femme apte à procréer planifie une grossesse ou tombe enceinte. Puisque certaines des malformations congénitales surviennent au cours du premier trimestre de la grossesse, avant que plusieurs femmes sachent qu'elles sont enceintes, toutes les femmes aptes à procréer devraient être

informées des risques possibles pour le fœtus s'il est exposé à DEPAKENE®. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser au moins une forme de contraception efficace et fiable (de préférence une méthode ne dépendant pas de son utilisateur) ou deux méthodes complémentaires de contraception, pendant un traitement par DEPAKENE® (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Programme de prévention des grossesses).

Le valproate n'atténue pas l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Toutefois, les produits contenant des œstrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes, peuvent faire augmenter la clairance du valproate, ce qui peut entraîner une diminution de la concentration sérique du valproate et, potentiellement, une augmentation de la fréquence des crises. Les patients prenant DEPAKENE® devraient être avertis de ne pas commencer ou arrêter de traitement par des produits contenant des œstrogènes (y compris les contraceptifs oraux) sans d'abord consulter leur médecin. Les prescripteurs doivent surveiller le taux plasmatique de valproate et la réponse clinique (maîtrise de l'épilepsie) à l'instauration ou à l'arrêt d'un traitement par des produits contenant des œstrogènes (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 3).

Risque lié à l'exposition au valproate pendant la grossesse :

Qu'il soit administré en monothérapie ou en adjuvant thérapeutique, le valproate est fréquemment associé à des issues de grossesse anormales. Les données disponibles semblent montrer que les polythérapies antiépileptiques comprenant du valproate peuvent être 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 prénataux de routine chez les femmes enceintes qui reçoivent DEPAKENE®.

- Registre des grossesses

Il faut encourager les patientes enceintes prenant DEPAKENE® 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/>.

- Programme de prévention de la grossesse

On peut trouver l'information sur le Plan de prévention de la grossesse, comprenant des ressources éducatives, ainsi que les moyens de signaler l'exposition embryofœtale soupçonnée au valproate, sur le site web suivant : [www.depakene.ca](http://www.depakene.ca).

Si une femme prévoit tomber enceinte :

Un spécialiste ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par le valproate et envisager d'autres options de traitement. Le maximum doit être fait pour que la patiente passe à un autre traitement plus approprié avant la conception et avant l'arrêt de la contraception (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Programme de prévention des grossesses). Si aucun autre traitement n'est possible, la patiente doit recevoir des conseils supplémentaires sur les risques que présente le valproate pour l'enfant à naître afin d'éclairer son choix par rapport à la planification familiale.

- Femmes enceintes

L'utilisation du valproate pour traiter l'épilepsie est contre-indiquée chez les femmes enceintes, sauf si aucun autre traitement approprié n'est possible (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Programme de prévention des grossesses).

Si une femme prenant du valproate tombe enceinte, elle doit immédiatement être adressée à un spécialiste qui envisagera d'autres options de traitement.

Pendant la grossesse, l'épilepsie tonico-clonique et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent être particulièrement mortels pour la mère et l'enfant à naître. Si, exceptionnellement, malgré les risques connus que présente le valproate pour la grossesse et après avoir examiné minutieusement les autres options de traitement, une femme enceinte doit prendre du valproate pour le traitement de son épilepsie, les recommandations suivantes s'appliquent :

- Utiliser la plus faible dose efficace possible de valproate et diviser la dose quotidienne en plusieurs petites doses à prendre tout au long de la journée;
- Envisager l'utilisation d'une formulation à libération prolongée de DEPAKENE®, qui peut être préférable aux formulations à libération immédiate afin d'éviter des concentrations plasmatiques maximales élevées.

Toutes les patientes enceintes exposées au valproate et leur partenaire doivent être orientés vers un spécialiste ayant de l'expérience dans la médecine périnatale pour obtenir une évaluation et des conseils. Il faut procéder à une surveillance prénatale spécialisée afin de détecter l'apparition éventuelle d'anomalies du tube neural ou d'autres malformations. La prise de suppléments de folate (5 mg par jour) avant la grossesse peut réduire le risque d'anomalies du tube neural présent dans toutes les grossesses. Toutefois, les données disponibles ne donnent pas à penser que le folate prévient les anomalies ou les malformations congénitales causées par l'exposition au valproate.

Le valproate est contre-indiqué pour le traitement de l'épilepsie pendant la grossesse sauf dans les cas où aucun autre traitement approprié n'est possible. L'utilisation du valproate est contre-indiquée chez les femmes aptes à procréer, sauf si les conditions du Programme de prévention des grossesses sont respectées (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Programme de prévention des grossesses).

- 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

Résumé :

- Le valproate peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte;
- L'utilisation de valproate par la mère peut causer des anomalies du tube neural (p. ex., *spina-bifida*) et d'autres anomalies structurales (p.ex., anomalies craniofaciales, malformations cardiovasculaires, comme communication interauriculaire, hypospadias, malformations des membres, comme le pied bot et la polydactylie);
- Le taux de malformations congénitales parmi les bébés nés de mères sous monothérapie par le valproate est environ quatre fois plus élevé que le taux parmi les bébés de mères épileptiques sous d'autres types de monothérapies antiépileptiques. Le risque est dépendant de la dose, mais on ne peut établir de dose seuil en dessous de laquelle le risque serait nul.

Données :

Les données décrites ci-dessous sont tirées presque exclusivement de données sur des femmes qui ont reçu du valproate pour traiter leur épilepsie. Les données du registre des grossesses indiquent que, par rapport aux autres antiépileptiques, il existe un risque accru de malformations congénitales chez les nourrissons des mères qui prennent DEPAKENE® 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.

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.

L'exposition au valproate *in utero* à différentes doses thérapeutiques de valproate, peu importe le trimestre de la grossesse peut également provoquer une altération ou une perte d'audition en raison de malformations de l'oreille et/ou du nez (effet secondaire) et/ou de toxicité directe sur la fonction auditive. Tous les cas, jusqu'à présent, décrivent une surdité ou une altération de l'ouïe unilatérale et bilatérale. Les issues n'ont pas été rapportées dans tous les cas. Dans la plupart des cas où l'issue a été rapportée, le trouble ne s'était pas résolu. Dans 58 % des cas, l'âge du diagnostic d'altération ou une perte d'audition était dans les 4 semaines suivant la naissance. La surveillance est recommandée pour détecter tout signe et symptôme d'ototoxicité.

- 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Atrophie du cerveau).

- Retards de développement

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 au valproate *in utero* 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.

- Baisse des scores de QI

Le valproate peut causer une baisse des scores de quotient intellectuel (QI) chez les enfants ayant été exposés *in utero*. Bien qu'on ne sache pas exactement à quel moment pendant la grossesse les effets cognitifs surviennent chez l'enfant exposé au valproate, il y a un risque que cela se produise en début de grossesse.

QI mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) ayant des antécédents d'exposition au valproate *in utero* 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.

- Autisme et (ou) troubles de nature autistique

Il existe des données limitées sur les effets à long terme. Une étude a été menée dans la population à l'aide des registres nationaux des patientes du Danemark, dont le Danish Medical Birth Register. Cette étude montre 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 aux enfants des femmes épileptiques de la même étude qui n'avaient pas été exposées.

- Trouble du déficit d'attention avec hyperactivité (TDAH)

Une autre étude a été menée dans la population au Danemark, également fondée sur les registres nationaux des patientes, y compris le Danis Medical Birth Register. Les données disponibles tirées de cette étude, montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate courent un risque accru de présenter des symptômes de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (risque environ 1,5 fois plus élevé) comparativement aux enfants des femmes épileptiques de la même étude qui n'avait pas été exposées. Les données démontrent que 8,4 % des enfants exposés au valproate *in utero* ont reçu un diagnostic de TDAH comparativement à 3,2 % des enfants dans la même étude qui n'ont pas été exposés.

Bien que les études disponibles aient certaines limites, le poids des données probantes étayant l'association causale entre l'exposition au valproate *in utero* et les effets indésirables subséquentes sur le neurodéveloppement, y compris des augmentations de troubles liés au spectre de l'autisme.

- 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Thrombocytopénie).

Les femmes enceintes qui prennent DEPAKENE® peuvent également présenter des anomalies de la coagulation, ce qui peut entraîner des complications hémorragiques chez le nouveau-né, y compris le décès (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Thrombocytopénie). Si DEPAKENE® 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 DEPAKENE® durant la grossesse. Dans la plupart des cas, DEPAKENE® 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 DEPAKENE® 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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement) 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/m<sup>2</sup>) à des rates gravides au cours de l'organogenèse a causé des malformations (cœur, appareil génito-urinaire et squelette) et un retard de la croissance chez la progéniture. Ces doses ont entraîné chez les rates des pics plasmatiques de valproate d'environ 340 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 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.

### 7.1.2 Allaitement

DEPAKENE® 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. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par DEPAKENE® ni pendant un mois après la fin du traitement. 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.

### 7.1.3 Enfants

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité grave ou mortelle). Si l'on doit administrer DEPAKENE® 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 2 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, DEPAKENE® ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, 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.

### 7.1.4 Personnes âgées

Les modifications dans la cinétique du valproate libre chez les personnes âgées (personnes  $\geq 65$  ans) indiquent que la dose initiale doit être réduite dans cette population (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées).

L'innocuité et l'efficacité de DEPAKENE® 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 DEPAKENE® 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 DEPAKENE® en raison de cet effet indésirable (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 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 4 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 DEPAKENE® 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 DEPAKENE® chez les patients qui présentent une réduction de l'apport alimentaire ou liquidien ou encore une somnolence excessive (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés sont les nausées, les vomissements et l'indigestion. Comme DEPAKENE® (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 à DEPAKENE® seul ou à l'association médicamenteuse.

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	La thrombocytopénie et l'inhibition de la seconde phase de l'agrégation plaquettaire peuvent se manifester par une modification du temps de saignement, des pétéchies, des contusions, la formation d'hématomes, des épistaxis et des hémorragies (voir 7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Thrombocytopénie). On a observé également des cas de lymphocytose relative, de macrocytose, d'hypofibrinogénémié, de leucopénie, d'éosinophilie, d'anémie (y compris d'anémie macrocytaire avec ou sans carence en folate), d'anémie aplasique, de pancytopénie, d'hypoplasie médullaire, d'agranulocytose et de porphyrie intermittente aiguë.
Troubles cardiaques :	Bradycardie.
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	On a observé des cas, réversibles et irréversibles, de perte de l'ouïe. Cependant, aucun lien de cause à effet n'a encore été établi. On a également signalé des cas d'otalgie.
Troubles gastro-intestinaux :	Les effets indésirables le plus fréquemment signalés au début du traitement sont les nausées, les vomissements et l'indigestion. Ils sont d'ordinaire passagers et requièrent rarement l'interruption du traitement. La diarrhée, des crampes abdominales, la constipation et des troubles gingivaux (principalement l'hyperplasie gingivale) ont également été observés. On a signalé des cas de pancréatite aiguë, notamment de rares cas de décès, associés au traitement par DEPAKENE® (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Pancréatite).  On a signalé des cas d'enflure de la parotide chez des patients qui recevaient DEPAKENE®.
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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes, Anomalies de la glande thyroïde et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire).
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	<p>On a fait état de cas d'hyperammoniémie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hyperammoniémie), d'hyponatrémie, de carence en biotine/biotinidase et de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. On a également signalé de rares cas du syndrome de Fanconi (dysfonctionnement du tubule rénal proximal), surtout chez des enfants. On a signalé une diminution des concentrations de carnitine, mais la pertinence clinique de ce fait demeure indéterminée. Enfin, on a fait état d'hyperglycinémie dont l'issue a été fatale chez un patient déjà atteint d'une hyperglycinémie sans cétose.</p> <p>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.</p> <p>Des cas d'obésité ont été signalés après la commercialisation du produit.</p>
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	<p>De la faiblesse, une rhabdomyolyse et des douleurs osseuses ont été observées (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique/rhabdomyolyse).</p> <p>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 DEPAKENE®. 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 DEPAKENE®.</p> <p>De rares cas de syndrome s'apparentant au lupus érythémateux ont été rapportés.</p>

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes)	Syndrome myélodysplasique chez les adultes et les enfants (tous les enfants recevaient une monothérapie par le valproate). Chez certains adultes et (ou) enfants, on a noté que le syndrome myélodysplasique était réversible après l'arrêt du traitement par le valproate.
Troubles du système nerveux :	<p data-bbox="609 378 1408 556">La sédation peut survenir chez le patient qui prend DEPAKENE® seul, mais elle est plus fréquente chez le patient qui prend DEPAKENE® en association avec d'autres antiépileptiques. La réduction de la posologie des autres antiépileptiques corrige en général cet effet.</p> <p data-bbox="609 567 1408 892">Les symptômes suivants ont aussi été signalés en lien avec l'emploi de valproate : hallucinations, ataxie, céphalées, nystagmus, diplopie, astérisis, mouches volantes, tremblements (peut-être liés à la dose), confusion, dysarthrie, étourdissements, hypoesthésie, vertiges, troubles de la coordination, troubles de la mémoire, troubles cognitifs et troubles extrapyramidaux, dont le parkinsonisme. De rares cas de coma chez les sujets prenant DEPAKENE® seul ou en association avec du phénobarbital ont aussi été rapportés.</p> <p data-bbox="609 903 1408 1092">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.</p> <p data-bbox="609 1102 1408 1501">Après la commercialisation du produit, on a signalé des cas d'atrophie cérébrale et cérébelleuse réversible et irréversible ayant une relation avec l'utilisation de produits à base de valproate. Dans certains cas, les patients se sont rétablis avec des séquelles permanentes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Atrophie du cerveau). Les cas d'atrophie cérébrale observés chez les enfants exposées <i>in utero</i> au valproate comprenaient divers types de problèmes neurologiques, dont un retard de développement et des troubles psychomoteurs (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).</p> <p data-bbox="609 1512 1408 1585">Des cas de malformations congénitales et de troubles du développement ont aussi été signalés.</p> <p data-bbox="609 1596 1408 1743">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.</p>
Troubles psychiatriques :	<p data-bbox="609 1753 1408 1864">Troubles émotifs, dépression, psychose, agressivité, hyperactivité psychomotrice, hostilité, agitation, troubles de l'attention, comportement anormal, troubles d'apprentissage et troubles du</p>

	comportement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie).
Troubles rénaux et urinaires :	Énurésie, incontinence urinaire, insuffisance rénale aiguë, néphrite tubulo-interstitielle et infections des voies urinaires.
Troubles du système reproducteur et affections mammaires :	<p>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 DEPAKENE®.</p> <p>Hyperandrogénie (hirsutisme, virilisme, acné, alopecie masculine et (ou) augmentation de la production d'androgène).</p> <p>En pharmacovigilance, on a signalé des cas d'aspermie, d'azoospermie, de diminution de la numération des spermatozoïdes, de motilité réduite des spermatozoïdes, de morphologie anormale des spermatozoïdes, et ultimement d'infertilité masculine chez les patients de sexe masculin ayant reçu des produits à base de valproate de sodium (ces effets peuvent être améliorés par une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement).</p> <p>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.</p>
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Augmentation de la toux, épanchement pleural.
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	<p>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.</p> <p>On a signalé de rares cas d'épidermolyse nécrosante toxique, y compris le décès d'un nourrisson de six mois qui recevait DEPAKENE® 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.</p> <p>On a fait état de réactions cutanées graves lors de l'administration concomitante de lamotrigine et de DEPAKENE® (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 3).</p> <p>On a également signalé des cas de vasculite cutanée.</p>

Des troubles des ongles et du lit des ongles ont aussi été signalés après la commercialisation du produit.

#### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 DEPAKENE®.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- De rares cas de coma chez des patients prenant DEPAKENE® seul ou en association avec du phénobarbital ont été signalés (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 3).
- 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 DEPAKENE® (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 3).

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

DEPAKENE® 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 3 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 DEPAKENE® 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 DEPAKENE® 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 DEPAKENE® 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.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Pour de plus amples détails, voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau 3 fournit des renseignements sur l'effet possible de plusieurs médicaments d'usage courant sur le comportement pharmacocinétique de DEPAKENE®, de même que sur l'effet possible de

DEPAKENE® 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. Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués). Veuillez noter que les médicaments peuvent être classés par nom, famille ou classe pharmacologique. Il est recommandé de lire la section en entier.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acétaminophène	ÉC	↔ acétaminophène	DEPAKENE® 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 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).
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 DEPAKENE® 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 DEPAKENE® 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 DEPAKENE® 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 DEPAKENE® en même temps que des médicaments qui modifient la coagulation (p. ex., acide acétylsalicylique et warfarine) (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).
Alcool	T	Aucune interaction pharmacocinétique	DEPAKENE® peut potentialiser l'effet dépresseur de l'alcool sur le SNC.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Amitriptyline et nortriptyline	ÉC	<p>En général :</p> <p>↓ amitriptyline ↓ nortriptyline</p> <p>Rarement :</p> <p>↑ amitriptyline ↑ nortriptyline</p>	<p>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 DEPAKENE® (500 mg 2 f.p.j.), la clairance plasmatique de l'amitriptyline a baissé de 21 % et la clairance nette de la nortriptyline, de 34 %.</p> <p>De rares rapports de postcommercialisation portant sur l'utilisation concomitante de DEPAKENE® 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 DEPAKENE® à une intoxication. Il faut songer à surveiller les concentrations d'amitriptyline chez les patients qui prennent ce médicament en même temps que DEPAKENE®; il faut également songer à réduire la dose d'amitriptyline ou de nortriptyline lorsque ces médicaments sont pris en concomitance avec DEPAKENE®.</p>
Antiacides	ÉC	↔ valproate	<p>Une étude portant sur l'administration concomitante de DEPAKENE® (500 mg) et d'antiacides d'usage courant (Maalox, Trisogel et Titalac à des doses de 160 milliéquivalents) n'a fait état d'aucun effet sur le degré d'absorption de DEPAKENE®.</p>
Autres : Antipsychotiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et antidépresseurs tricycliques			<p>Lorsqu'ils sont administrés avec DEPAKENE®, les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques et les IMAO favorisent la dépression du SNC et risquent d'abaisser le seuil épileptogène. Il peut être nécessaire de procéder à des ajustements de la posologie afin de maîtriser l'épilepsie.</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Antirétroviraux Ritonavir Lopinavir Zidovudine Lamivudine	É  ÉC	↓ valproate  ↑ zidovudine	<p>Les inhibiteurs de la protéase, comme le lopinavir et le ritonavir, réduisent la concentration plasmatique de valproate lorsque les deux médicaments sont administrés de façon concomitante.</p> <p>Une réduction de l'effet thérapeutique du valproate a été observée chez un patient atteint de troubles bipolaires au début du traitement anti-VIH par le lopinavir/ritonavir, la zidovudine et la lamivudine.</p> <p>Chez 6 patients infectés par le VIH (séropositifs), la clairance de la zidovudine (100 mg toutes les 8 heures) était diminuée de 38 % après l'administration de valproate (250 ou 500 mg toutes les 8 heures); la demi-vie de la zidovudine était inchangée.</p>
Benzodiazépines			DEPAKENE® peut diminuer le métabolisme d'oxydation par le foie de certaines benzodiazépines, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques (voir Tableau 3, Diazépam et Lorazépam).
Carbamazépine / Carbamazépine - 10,11-époxyde	ÉC	↓ CBZ ↑ CBZ-E  ↓ valproate	<p>Chez des patients épileptiques, l'administration concomitante de DEPAKENE® et de carbamazépine (CBZ) a fait diminuer de 17 % les concentrations plasmatiques de la CBZ, tandis qu'elle a fait augmenter de 45 % celles du métabolite carbamazépine -10,11-époxyde (CBZ-E).</p> <p>L'administration concomitante de CBZ et de DEPAKENE® 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 CBZ-E ne peuvent cependant pas être décelées par le dosage plasmatique standard de la CBZ.</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Antibiotiques de la classe des carbapénems		↓ valproate	Les carbapénems (ertapénem, imipénem, méropénem, doripénem) peuvent réduire les concentrations d'acide valproïque à des niveaux sous-thérapeutiques. Cela peut entraîner une perte de la maîtrise des crises chez les patients épileptiques ou une perte d'efficacité du médicament chez les non-épileptiques. On a signalé des cas de crises convulsives perthérapeutiques chez certains patients épileptiques recevant de l'acide valproïque en association avec un carbapénem. L'augmentation de la dose d'acide valproïque pourrait être insuffisante pour neutraliser cette interaction. Si l'administration d'une telle association médicamenteuse est essentielle, on doit surveiller les concentrations sériques d'acide valproïque tous les jours après avoir amorcé le traitement par un carbapénem. Il est recommandé d'envisager un autre antibiotique ou un autre anticonvulsivant si les concentrations sériques d'acide valproïque diminuent considérablement ou si les crises ne sont plus aussi bien maîtrisées (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interaction avec les antibiotiques de la classe des carbapénems).
Chlorpromazine	ÉC	↑ valproate	Dans le cadre d'une étude où des patients schizophrènes prenant déjà DEPAKENE® (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.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Cimétidine	T	↑ valproate	La cimétidine peut ralentir la clairance de DEPAKENE® et augmenter sa demi-vie en modifiant le métabolisme de ce dernier. Chez les patients qui prennent DEPAKENE®, 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 DEPAKENE® doit être ajustée en conséquence.
Clonazépam	T	Aucune interaction pharmacocinétique	L'administration concomitante de DEPAKENE® et de clonazépam peut provoquer l'état d'absence chez les patients qui ont des antécédents d'absence.
Clozapine	ÉC	Aucune interaction	Aucune interaction n'a été observée chez des patients psychotiques (n = 11) recevant concurremment DEPAKENE® et la clozapine.
Diazépam	ÉC	↑ diazépam	Le valproate déplace le diazépam de ses sites de liaison à l'albumine plasmatique et en inhibe le métabolisme. L'administration concomitante de DEPAKENE® (1 500 mg/jour) et de diazépam (10 mg) à des volontaires sains (n = 6) a augmenté la fraction libre de diazépam de 90 %. La clairance plasmatique et le volume de distribution du diazépam libre ont diminué de 25 et de 20 %, respectivement, en présence de valproate. L'ajout du valproate n'a pas influé sur la demi-vie d'élimination du diazépam.
Produits contenant des œstrogènes	É ÉC T	↓ valproate	Les produits contenant des œstrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes, peuvent faire augmenter la clairance du valproate, ce qui peut entraîner une diminution de la concentration sérique du valproate et, potentiellement, une augmentation de la fréquence des crises. Les prescripteurs doivent surveiller le taux plasmatique de valproate et la réponse clinique (maîtrise de l'épilepsie) à l'ajout ou à l'arrêt d'un traitement par des produits contenant des œstrogènes.  Le valproate n'a aucun effet sur le métabolisme/la clairance des contraceptifs hormonaux.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
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 DEPAKENE® (de 800 à 1 600 mg/jour) chez des volontaires sains (n = 6) a prolongé de 25 % la demi-vie d'élimination de l'éthosuximide et a fait baisser de 15 % sa clairance totale, par comparaison à l'emploi de l'éthosuximide seul. On doit vérifier la survenue de modifications dans les concentrations plasmatiques de DEPAKENE® 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 DEPAKENE®, la concentration maximale moyenne du valproate a augmenté de 35 % (de 86 à 115 mcg/mL) par comparaison à DEPAKENE® 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 DEPAKENE®. L'emploi concomitant de felbamate et de valproate peut nécessiter des doses plus faibles de DEPAKENE®.
Halopéridol	ÉC	↔ valproate	Dans le cadre d'une étude où des patients schizophrènes prenant déjà DEPAKENE® (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.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Lamotrigine	ÉC	↑ lamotrigine ↓ valproate	<p>On a évalué l'effet de DEPAKENE® 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 DEPAKENE® (une dose toutes les huit heures, la première dose de DEPAKENE® ayant été administrée une heure avant la dose de lamotrigine). L'administration de DEPAKENE® 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 (<math>p &lt; 0,005</math>). La clairance rénale de la lamotrigine est demeurée inchangée. Dans une étude de la lamotrigine à l'état d'équilibre chez 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 DEPAKENE®.</p> <p>Dans le cadre d'une étude menée chez 16 patients épileptiques, DEPAKENE® 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 DEPAKENE® 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 DEPAKENE® 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</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>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 DEPAKENE®.</p>
Lithium	ÉC	↔ lithium	<p>Dans le cadre d'une étude croisée de doses multiples, comparative avec placebo, à double insu portant sur 16 volontaires sains de sexe masculin, la valeur des paramètres pharmacocinétiques du lithium n'a pas été modifiée par la présence ou l'absence du valproate. La présence de lithium a toutefois entraîné une augmentation de 11 à 12 % de l'ASC et de la C<sub>max</sub> du valproate. Le T<sub>max</sub> 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 DEPAKENE® (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 DEPAKENE® (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>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Olanzapine	ÉC	↓ olanzapine	L'administration d'une seule dose de 5 mg d'olanzapine à 10 volontaires sains non épileptiques recevant Depakote ER® (divalproex de sodium en comprimés à libération prolongée) à raison de 1000 mg toutes les 4 heures n'a pas influé sur la C <sub>max</sub> ni la demi-vie d'élimination de l'olanzapine. Toutefois, l'ASC de l'olanzapine était 35 % plus basse en présence de Depakote ER® (divalproex de sodium en comprimés à libération prolongée). L'importance clinique de ces observations est inconnue.
Contraceptifs oraux stéroïdiens	ÉC	Aucune interaction pharmacocinétique	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 abaissent 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. DEPAKENE® 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 DEPAKENE® et les contraceptifs oraux sont rares.  L'administration d'une dose unique d'éthinylœstradiol (50 mcg)/lévonorgestrel (250 mcg) à six femmes recevant DEPAKENE® (200 mg 2 f.p.j.) depuis deux mois n'a laissé entrevoir aucune interaction pharmacocinétique.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Phénobarbital	ÉC	↑ phénobarbital	On a montré que le valproate inhibe le métabolisme du phénobarbital. Chez des sujets sains (n = 6), l'administration concomitante de DEPAKENE® (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 %.
	É	↓ 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>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>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Phénytoïne	ÉC	↑ phénytoïne	Le valproate déplace la phénytoïne de ses sites de liaison à l'albumine plasmatique et en inhibe le métabolisme hépatique. L'administration concomitante de DEPAKENE® (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 %.
	É	↓ valproate	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.  On a signalé des cas de crises convulsives perthérapeutiques chez des patients épileptiques recevant l'association DEPAKENE® et phénytoïne. Il y a donc lieu d'ajuster la posologie de la phénytoïne selon l'état clinique du patient.
Primidone	T	↑ phénobarbital	La primidone est transformée en un barbiturique (phénobarbital). Ainsi, en présence de DEPAKENE®, 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/leucopénie.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Rifampine	ÉC	↓ valproate	Dans le cadre d'une étude où les patients ont reçu une dose unique de DEPAKENE® (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 DEPAKENE® peut nécessiter un ajustement de la posologie de DEPAKENE®.
Rufinamide		↑ rufinamide	L'acide valproïque peut entraîner une augmentation liée à la dose de la concentration plasmatique de rufinamide. Cette augmentation est dépendante de la concentration d'acide valproïque. La prudence est de mise, particulièrement chez les enfants, car cet effet est plus important dans cette population de patients.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	É	↑ valproate	Certaines données suggèrent que les ISRS inhibent le métabolisme de DEPAKENE®, 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 DEPAKENE®. On ignore la portée clinique de ce déplacement.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Topiramate	ÉC	Effet inconnu	<p><u>Hyperammoniémie</u></p> <p>L'administration concomitante de valproate et de topiramate a été associée à des cas d'encéphalopathie et (ou) d'hyperammoniémie. Il faut surveiller étroitement les signes et symptômes d'encéphalopathie hyperammonémique chez les patients traités par ces deux médicaments (voir aussi 2 CONTRE-INDICATIONS, en présence d'anomalies connues du cycle de l'urée et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).</p> <p><u>Hypothermie</u></p> <p>L'emploi concomitant de topiramate et de DEPAKENE® a également été associé à de l'hypothermie chez des patients qui toléraient bien l'un ou l'autre médicament pris seul. Il convient de mesurer le taux d'ammoniaque dans le sang des patients chez qui apparaît une hypothermie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hypothermie).</p>
Warfarine	T	Effet inconnu	<p>Dans le cadre d'une étude <i>in vitro</i>, le valproate a fait augmenter la fraction libre de la warfarine d'un taux pouvant atteindre 32,6 %. On ignore la signification clinique de ce phénomène; cependant, il faut surveiller les épreuves de la coagulation lorsque l'on instaure un traitement par DEPAKENE® chez les patients recevant des anticoagulants.</p> <p>Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre DEPAKENE® en même temps que des médicaments qui modifient la coagulation (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).</p>

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

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Le fait de prendre DEPAKENE® en même temps que des aliments ne devrait pas causer de problème clinique dans le traitement de patients épileptiques (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration).

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

DEPAKENE® 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 DEPAKENE® pouvait modifier le résultat des analyses de la fonction thyroïdienne, mais on ne connaît pas l'importance clinique de ce phénomène (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes, Anomalies de la glande thyroïde).

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

## 10.1 Mode d'action

DEPAKENE® (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.

## 10.2 Pharmacodynamie

Aucune corrélation nette n'a encore été établie entre la dose quotidienne, les concentrations plasmatiques et l'effet thérapeutique de DEPAKENE®. 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## 10.3 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 9 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.

#### Élimination :

La clairance plasmatique et le volume de distribution moyens du valproate total sont de 0,56 L/h/1,73 m<sup>2</sup> et de 11 L/1,73 m<sup>2</sup>, respectivement. La clairance plasmatique et le volume de distribution moyens du valproate libre sont de 4,6 L/h/1,73 m<sup>2</sup> et de 92 L/1,73 m<sup>2</sup>, respectivement. Ces estimations s'appliquent surtout aux patients qui ne prennent pas de médicaments ayant un effet sur les enzymes hépatiques. Par exemple, le valproate sera éliminé plus rapidement chez les patients qui prennent des médicaments antiépileptiques inducteurs d'enzymes (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital). En raison de ces modifications de la clairance de l'acide valproïque, la surveillance des concentrations du valproate et des médicaments pris en concomitance doit être plus étroite au moment de l'ajout ou du retrait de médicaments inducteurs d'enzymes.

L'acide valproïque et ses métabolites sont 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<sub>1/2</sub>) 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 et états pathologiques particuliers :

- 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 4 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  $1,73$  m<sup>2</sup>, respectivement).
- Polymorphisme génétique : On ne dispose d'aucune donnée sur le polymorphisme génétique.
- Origine ethnique : 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 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité grave ou mortelle.
- Insuffisance rénale : Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Insuffisance rénale.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver la solution buvable DEPAKENE® (acide valproïque) entre 15 et 30 °C.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière de manipulation n'est requise pour ce médicament.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

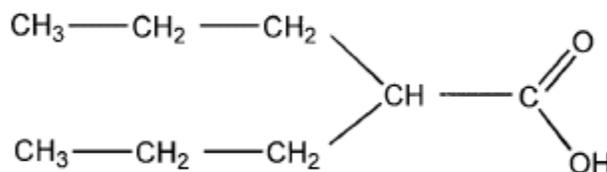
Substance pharmaceutique :

Nom propre : acide valproïque

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> 144,21

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'acide valproïque est un liquide visqueux d'odeur caractéristique, allant de l'incolore au brun pâle. Peu soluble dans l'eau, la substance en vrac présente des propriétés de solubilité apparentées à celles des acides carboxyliques aliphatiques. Le composé est très soluble dans une base diluée et légèrement soluble dans les acides minéraux aqueux dilués.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

Les données d'essais cliniques sur lesquelles l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Pharmacologie d'innocuité

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

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

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

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

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

### Toxicologie générale :

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 (équivalent à 250 mg d'acide valproïque) et mis en suspension dans de la méthylcellulose à 0,2 %, à des doses variant entre 1,74 et 4,07 g/kg. La dose létale médiane orale (DL<sub>50</sub>) se situait entre 2,06 et 2,71 g/kg. On n'a observé aucune différence liée au sexe ou à l'espèce.

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

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

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

#### Cancérogénicité :

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

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

Selon la méthode d'analyse statistique employée, la fréquence des carcinomes et (ou) des adénomes hépatocellulaires a aussi augmenté à un degré significatif ou quasi significatif. Ces deux études montrent que l'acide valproïque a un faible effet carcinogène ou « activateur » chez le rat et la souris. La signification de ces résultats chez l'humain est inconnue pour le moment.

Des fibrosarcomes sous-cutanés ont été observés chez des rats mâles et des carcinomes hépatocellulaires ainsi que des adénomes broncho-alvéolaires ont été observés chez des souris mâles à des fréquences légèrement plus élevées que chez les témoins d'une étude concomitante mais comparables à celles des registres de témoins historiques.

#### Génotoxicité :

Le valproate ne s'est pas révélé mutagène dans l'épreuve sur les bactéries (test d'Ames), ou sur les cellules L5178Y du lymphome de la souris, le locus de la thymidine kinase (TK) (essai sur lymphome de souris), et il n'a pas induit la réparation de l'ADN dans des cultures d'hépatocytes primaires de rats. Après l'administration orale, le valproate n'a pas non plus induit d'effets mortels majeurs chez la souris, ni d'aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse chez le rat.

Selon la littérature, après une exposition intrapéritonéale au valproate, on a signalé une incidence accrue de dommage de l'ADN et des chromosomes (rupture des brins d'ADN, aberrations chromosomiques ou apparition de micronoyaux) chez les rongeurs. Toutefois, l'importance sur le plan clinique des résultats obtenus par la voie intrapéritonéale est inconnue.

On a observé une augmentation importante sur le plan statistique de la fréquence des échanges de chromatides sœurs chez des patients exposés au valproate comparativement aux enfants sains ou aux enfants épileptiques n'ayant pas été exposés au valproate. Par contre, on a signalé des résultats contradictoires dans une autre étude menée auprès d'une population mixte composée d'adultes et d'enfants ayant démontré des fréquences semblables des échanges de chromatides sœurs chez des

patients épileptiques traitée et non traités par le valproate. On ne connaît pas la signification clinique de cette augmentation.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

- Développement

Des études chez le rat montrent que le médicament traverse la barrière placentaire. Des effets tératogènes (malformations de plusieurs systèmes d'organes) ont été démontrés chez la souris, le rat et le lapin. 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. Les études sur les animaux démontrent que l'exposition au valproate *in utero* provoque des altérations morphologiques et fonctionnels du système auditoire chez les rats et les souris.

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.

Dans la documentation publiée, on a signalé des anomalies comportementales des petits de la première génération de souris et de rats après une exposition *in utero* à des doses/expositions cliniquement pertinentes de valproate. Chez la souris, des changements comportementaux avaient également été observés dans les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> générations, quoique ceux-ci étaient moins prononcés dans la 3<sup>e</sup> génération, après une exposition aiguë *in utero* de la première génération aux mères ayant reçu le valproate à raison de 300 mg/kg (i.p.) ou 500 mg/kg (s.c.) au jour 10 ou 10,5 de la gestation, respectivement. La pertinence de ces observations pour les humains est inconnue.

- Fertilité

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

On ignore l'effet du valproate sur le développement testiculaire chez l'humain.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrDEPAKENE®

Solution buvable d'acide valproïque

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre DEPAKENE® et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de DEPAKENE®.

### Mises en garde et précautions importantes

- Insuffisance hépatique : Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant DEPAKENE®. La plupart du temps, ces cas se sont produits dans les six premiers mois du traitement par DEPAKENE®. Vous êtes plus à risque de développer une insuffisance hépatique si vous :
  - prenez d'autres médicaments pour traiter les convulsions
  - êtes un enfant (surtout un enfant de moins de 2 ans qui prend plusieurs médicaments pour traiter les convulsions)
  - avez des antécédents de maladie du foie
  - êtes né avec un trouble métabolique
  - souffrez d'épilepsie grave accompagnée de déficience intellectuelle
  - souffrez d'une maladie cérébrale
- Anomalies congénitales : DEPAKENE® peut causer des anomalies congénitales chez votre enfant si vous prenez ce médicament pendant la grossesse. Ces anomalies congénitales peuvent sérieusement affecter votre enfant et comprennent :
  - *spina-bifida* (une condition affectant les os de la colonne vertébrale qui ne se développent pas correctement);
  - problèmes de développement des os du visage et du crâne;
  - problèmes de développement des organes, des bras ou des jambes;
  - troubles d'audition ou surdité;
  - troubles de développement de la petite enfance, tels que lent à marcher ou à parler, un QI plus faible ou des problèmes de développement du cerveau;
  - autisme ou troubles du spectre autistique;
  - troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

Ces anomalies peuvent s'installer tôt pendant la grossesse, même avant que vous sachiez que vous êtes enceinte. On ne doit pas utiliser DEPAKENE® chez les filles, ni chez les femmes en âge de procréer ou chez les femmes enceintes, sauf sur indication de votre médecin. Si vous prenez DEPAKENE® et que vous êtes une patiente en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une

méthode de contraception efficace. Si vous tombez enceinte ou croyez que vous pourriez être enceinte pendant votre traitement par DEPAKENE®, dites-le sans délai à votre médecin.

- Troubles de la mitochondrie : Si vous ou votre enfant souffrez d'un trouble de la mitochondrie comme le syndrome d'Alpers Huttenlocher, ne prenez pas DEPAKENE®. Si votre enfant a moins de 2 ans et que vous croyez qu'il pourrait souffrir d'un trouble de la mitochondrie, il ne faut pas lui donner DEPAKENE® sauf s'il ne répond à aucun autre médicament.
- Pancréatite (inflammation du pancréas) : On a signalé des cas de pancréatite, pouvant mettre la vie du patient en danger, autant chez des enfants que chez des adultes recevant DEPAKENE®. Certains cas sont apparus peu de temps après le début du traitement par DEPAKENE®, alors que d'autres sont survenus après plusieurs années d'utilisation. Avisez votre professionnel de la santé sans tarder si vous commencez à présenter des symptômes de pancréatite.

(Consultez le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre ci-dessous pour les symptômes d'insuffisance hépatique et de pancréatite).

Pour quoi DEPAKENE® est-il utilisé?

DEPAKENE® est utilisé chez les adultes et les enfants pour maîtriser l'épilepsie (un trouble du cerveau qui provoque des crises convulsives). Vous devez suivre les instructions de votre médecin à la lettre.

Comment DEPAKENE® agit-il?

DEPAKENE® semble agir en augmentant la quantité d'un acide aminé encéphalique appelé « acide gamma-aminobutyrique (GABA) ». En modifiant la quantité de GABA dans le cerveau, DEPAKENE® aide à contrôler l'épilepsie.

Quels sont les ingrédients dans DEPAKENE®?

Ingrédients médicinaux : acide valproïque

Ingrédients non médicinaux : La solution buvable DEPAKENE® à 250 mg/5 mL renferme les ingrédients non médicinaux suivants : arôme artificiel de cerise, AD&C rouge no 40, glycérine, méthylparabène\*, propylparabène\*, eau purifiée, sorbitol, saccharose, vanilline ainsi que de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium pour équilibrer le pH.

\*Le méthylparabène et le propylparabène peuvent causer des réactions allergiques; celles-ci peuvent être immédiates ou survenir plus tard.

DEPAKENE® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution buvable; 250 mg d'acide valproïque par 5 mL.

Ne prenez pas DEPAKENE® si :

- vous êtes allergique à l'acide valproïque ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de DEPAKENE®
- vous êtes enceinte, vous croyez être enceinte ou vous planifiez une grossesse, sauf si vous et votre médecin en avez décidé autrement
- vous êtes une femme en âge de procréer, sauf si vous rencontrez toutes les conditions du Programme de prévention de la grossesse, que vous expliquera votre médecin
- vous avez une maladie du foie ou un dysfonctionnement hépatique important

- vous êtes atteint d'une maladie mitochondriale comme le syndrome d'Alpers-Huttenlocher. Les enfants de moins de 2 ans qui pourraient souffrir d'un trouble de la mitochondrie ne doivent pas prendre DEPAKENE®
- vous avez ou vous avez des antécédents familiaux d'anomalie du cycle de l'urée (une condition qui affecte la façon dont le corps élimine les déchets)
- vous êtes atteint de porphyrie (une condition qui affecte le système nerveux et la peau)
- vous ou l'un de vos parents proches avez des antécédents d'hépatites graves, surtout d'origine médicamenteuse

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DEPAKENE®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez déjà présenté ou présentez actuellement une maladie du foie ou des troubles hépatiques;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Vous devez voir avec votre médecin si vous devez prendre DEPAKENE® ou allaiter; vous ne pouvez pas faire les deux. N'allaiter pas pendant un mois après l'arrêt du traitement par DEPAKENE®;
- vous avez une maladie rénale ou des troubles rénaux;
- vous souffrez de diabète;
- vous souffrez d'une des affections rares suivantes, car DEPAKENE® contient de la saccharose :
  - intolérance au fructose
  - malabsorption du glucose-galactose
  - déficit en sucrase-isomaltase
- vous êtes atteint du virus d'immunodeficiência humaine (VIH) ou du cytomégalovirus (CMV);
- vous avez des antécédents de troubles musculaires (y compris déficit en carnitine palmitoyltransférase II);
- vous présentez d'autres affections, notamment des antécédents de coma inexplicable, de déficience intellectuelle ou de tout autre type de dysfonctionnement cérébral;
- vous buvez régulièrement de l'alcool
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse : DEPAKENE® peut être nocif pour votre bébé à naître. Votre médecin pourrait exiger que vous subissiez un test de grossesse avant d'entamer un traitement par DEPAKENE® pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. Il est recommandé d'utiliser, de préférence, une forme de contraception qui ne dépend pas de votre capacité à vous rappeler d'utiliser ou de prendre quelque chose (une forme qui ne dépend pas de vous) comme un dispositif intra-utérin (stérilet) ou 2 méthodes complémentaires de contraception comme la pilule et le condom. Vous devez utiliser la méthode de contraception choisie :

- pendant au moins un mois avant de prendre DEPAKENE®;
- pendant que vous prenez DEPAKENE®;
- pendant au moins un mois après avoir cessé de prendre DEPAKENE®.

Vous devriez parler à votre médecin au sujet de la meilleure méthode de contraception pour vous. Certains contraceptifs hormonaux qui contiennent de l'estrogène peuvent affecter l'efficacité de DEPAKENE®.

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 DEPAKENE® (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes ci-dessus). Si vous êtes un parent ou si vous vous occupez d'une fillette qui prend DEPAKENE®, avisez le médecin dès que votre fillette a ses premières règles. Si vous avez des questions au sujet de ce qui peut arriver si vous tombez enceinte, parlez-en à un professionnel de la santé. Si vous tombez enceinte, ou si vous croyez que vous pourriez être enceinte pendant votre traitement par DEPAKENE®, avisez votre médecin sans tarder.

Lorsqu'on vous prescrira DEPAKENE®:

- votre médecin vous remettra le guide du patient;
- une carte du patient vous sera remise par la pharmacie à chaque renouvellement de DEPAKENE®.

Assurez-vous de bien comprendre ces documents.

*Registre des grossesses* : Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par DEPAKENE®, 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/>.

*Programme de prévention de la grossesse* : On peut trouver l'information sur le Plan de prévention de la grossesse, comprenant des ressources éducatives, ainsi que les moyens de signaler l'exposition embryofœtale soupçonnée au valproate, sur le site web suivant : [www.depakene.ca](http://www.depakene.ca).

Fertilité :

Chez la femme : Si vous êtes une femme et que vous prenez DEPAKENE®, il est possible que vous n'ayez plus vos règles. Vous pourriez aussi développer des kystes (pochettes remplies de liquide) sur les ovaires et vos taux de testostérone pourraient augmenter.

Chez l'homme : DEPAKENE® peut affecter la fertilité masculine pendant le traitement. DEPAKENE® peut vous rendre moins fertile ou carrément infertile. Cette situation pourrait être, mais pourrait également ne pas être, réversible si votre dose est réduite ou si vous cessez de prendre DEPAKENE®.

Si vous souhaitez fonder une famille, parlez-en avec votre médecin. Ne cessez pas de prendre DEPAKENE® sauf si c'est votre médecin qui vous le recommande.

Surveillance et prises de sang : Votre médecin devrait faire des prises de sang avant d'entamer le traitement par DEPAKENE® et tout au long du traitement par la suite. Ces épreuves serviront à surveiller :

- le nombre de plaquettes (un type de cellule sanguine) et la capacité de coagulation de votre sang
- votre fonction hépatique
- la quantité de valproate (l'ingrédient actif de DEPAKENE®) dans votre organisme
- la quantité d'autres médicaments que vous prenez dans votre organisme

Votre médecin surveillera votre réponse à DEPAKENE® sur une base régulière. Si vous commencez à avoir plus de crises ou si vos crises s'aggravent, informez-en votre médecin immédiatement.

**Pensées suicidaires et changements comportementaux :** Si vous avez des pensées suicidaires ou si vous avez envie de vous faire du mal à n'importe quel moment, contactez votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital sans tarder. DEPAKENE® peut également provoquer des changements de comportement chez vous ou votre enfant, comme de l'agressivité, de l'agitation, un changement au niveau de votre capacité de concentration et des troubles d'apprentissage.

**Conduite automobile et utilisation de machines :** DEPAKENE® peut provoquer une sensation de somnolence ou de tête légère. Éviter de conduire, d'utiliser des machines ou d'entreprendre des activités dangereuses jusqu'à ce que vous sachiez quel effet DEPAKENE® a sur vous.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DEPAKENE® :

- le phénobarbital et la lamotrigine, qui sont des anticonvulsivants (médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives). Ces médicaments pourraient causer des effets pouvant mettre la vie en danger s'ils sont administrés en concomitance avec DEPAKENE®;
- les autres anticonvulsivants (médicaments utilisés pour éclaircir le sang) comme la carbamazépine, la primidone, le topiramate, le felbamate, la phénytoïne, l'éthosuximide, le rufinamide;
- les anticoagulants comme l'acide acétylsalicylique, la warfarine, le dicoumarol;
- 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;
- 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;
- la nimodipine, médicament utilisé pour prévenir les lésions au cerveau;
- les antipsychotiques(médicaments utilisés pour gérer la psychose) comme l'olanzapine, la chlorpromazine, le quétiapine.
- les produits contenant des œstrogènes (y compris les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes);
- l'alcool.

Comment prendre DEPAKENE® :

- Le traitement par DEPAKENE® ne doit être instauré et supervisé que par un médecin spécialisé dans le traitement de l'épilepsie.
- Il est important que vous respectiez le calendrier de vos visites chez le médecin.
- Prenez DEPAKENE® exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Ne changez pas votre dose à moins que votre médecin vous indique de le faire.
- Ne cessez pas de prendre DEPAKENE® de façon abrupte, car cela peut augmenter le nombre et la gravité des convulsions, y compris un état de mal épileptique.
- DEPAKENE® peut être pris avec ou sans nourriture.

Dose habituelle :

Votre médecin décidera de la dose de DEPAKENE® qui vous convient. La dose est basée sur votre poids, vos convulsions et les autres médicaments que vous ou votre enfant prenez. Votre médecin augmentera graduellement la posologie jusqu'à ce que votre condition ou celle de votre enfant soit bien maîtrisée, sans effets secondaires.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DEPAKENE®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre une dose, ne tentez pas de compenser en doublant la dose suivante. Vous devez prendre ou donner la dose suivante comme on vous l'a prescrit et éviter que cela ne se reproduise.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DEPAKENE®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous ou votre enfant pourriez ressentir lorsque vous prenez DEPAKENE®. Si vous ou votre enfant ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- mal de tête
- nausée ou vomissement
- indigestion
- diarrhée
- tremblements (trembler involontairement)
- sensation de fatigue
- sensation de faiblesse ou d'étourdissement
- perte de cheveux or pousse de cheveux sur le visage, la poitrine ou le dos
- augmentation de l'appétit pouvant entraîner un gain de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de tension artérielle, nausées et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			X
Hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas)	X		
Incontinence urinaire (perte involontaire d'urine)		X	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
Aggravation des convulsions (augmentation du nombre de crises que vous avez ou nouveaux types de crises)			X
Dépression (humeur triste qui persiste) : difficulté à dormir or dormir trop, changement de l'appétit ou du poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'inutilité ou de désespoir, retrait des rencontres sociales, avec la famille, des activités avec les amis, réduction de la libido (appétit sexuel) et pensées de mort. Si vous avez des antécédents de dépression, votre dépression pourrait s'aggraver.		X	
Hyperammoniémie (taux élevés d'ammoniaque dans le sang) : fatigue, vomissements, démarche anormale, irritabilité extrême, comportement combatif/étrange, ne pas vouloir de manger de la viande ou des aliments riches en protéines			X
Hypothermie (faible température corporelle) : frissons, dysarthrie ou altération de l'articulation,		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
respiration lente et superficielle, faible pouls, faible niveau d'énergie, confusion ou perte de mémoire			
Troubles rénaux : nausée, vomissement, fièvre, enflure des membres, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, débit urinaire accrue ou réduit, sang dans les urines, éruption cutanée, gain de poids (en raison de la rétention de fluides), perte d'appétit, résultats anormaux des analyses de sang, changements du statut mental (sommolence, confusion, coma)		X	
Lésions au foie : jaunissement de la peau et des yeux, démangeaisons, urine foncée, et selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements et perte d'appétit			X
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale haute, fièvre, rythme cardiaque rapide, nausée, vomissements, sensibilité au toucher à l'abdomen			X
Graves réactions cutanées lorsque pris avec la lamotrigine : fièvre, grave éruption cutanée, enflure des ganglions lymphatiques, symptômes pseudogrippaux, ampoules et desquamation de la peau qui peuvent commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres régions du corps, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort thoracique, sensation de soif, uriner moins souvent, moins d'urine			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Pensées suicidaires ou envie de se faire du mal			X
Thrombocytopénie (faible numération de plaquettes) : ecchymoses ou saignement plus long que d'habitude lorsque vous vous blessez, fatigue et faiblesse RARE		X	
Atrophie du cerveau (perte de cellules cérébrales) : perte de mémoire, crises convulsives, perte de capacité motrice, difficulté à parler, à lire ou à comprendre.		X	
Anomalies de la coagulation (problèmes de coagulation de votre sang) : saignements anormaux, ecchymoses faciles, saignements qui se prolongent lorsque vous vous blessez, saignements de nez soudains, fatigue, maux de tête		X	
Rhabdomyolyse (détérioration de muscles endommagés) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine rouge-brunâtre (couleur du thé)			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant, vous ou votre enfant, de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, 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.*

Entreposage :

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

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

Pour en savoir davantage au sujet de DEPAKENE® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) le site Web du fabricant [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par BGP Pharma ULC

Dernière révision 2021, MA, 03.