

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

Pr **EPIVAL**®

Divalproex de Sodium Comprimés à libération prolongée
à 125 mg, à 250 mg et à 500 mg d'acide valproïque (sous forme de divalproex de sodium), Orale

Norme du fabricant

Antiépileptique

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

Date d'approbation initiale :
1983, DE, 08

Date de révision :
2024, JN, 25

Numéro de contrôle de la présentation : 283322

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	2023-02
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Hépatotoxicité	2023-02
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2022-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation chez les patients de sexe masculin en âge de procréer	2024-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme : Hyperammoniémie	2023-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Patients à risque d'hypocarnitinémie	2023-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique : Hépatotoxicité grave ou mortelle	2023-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	2024-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes, Risque lié à l'exposition au valproate pendant la grossesse	2023-02

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	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
4.1 Considérations posologiques	8
4.2 Dose recommandée et modification posologique	9
4.4 Administration	11

4.5	Dose oubliée	11
5	SURDOSAGE.....	11
6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1	Populations particulières :	26
7.1.1	Femmes enceintes.....	26
7.1.2	Allaitement	33
7.1.3	Enfants.....	33
7.1.4	Personnes âgées	33
8	EFFETS INDÉSIRABLES	34
8.1	Aperçu des effets indésirables	34
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	39
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	41
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	41
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	42
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	42
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	42
9.3	Interactions médicament-comportement	43
9.4	Interactions médicament-médicament.....	43
9.5	Interactions médicament-aliment.....	56
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	56
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	57
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	57
10.1	Mode d'action	57
10.2	Pharmacodynamie	57
10.3	Pharmacocinétique	57
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	59
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	59
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		60
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	60
14	ESSAIS CLINIQUES	61

14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	61
15	MICROBIOLOGIE	61
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	61
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	65

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

EPIVAL® (divalproex de sodium) en comprimés à libération prolongée est indiqué dans les cas suivants :

Épilepsie

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

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

Manie aiguë

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

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

EPIVAL n'est pas indiqué à titre de stabilisateur de l'humeur chez les patients de moins de 18 ans.

Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité grave ou mortelle pour des renseignements concernant le dysfonctionnement hépatique grave ou mortel.

1.1 Enfants

Pédiatrie (enfants < 18 ans) : Si l'on doit administrer EPIVAL à des enfants de moins de deux ans, il faut faire preuve d'une très grande prudence et utiliser le produit seul. L'expérience dans le traitement de l'épilepsie chez les enfants de plus de deux ans a permis de constater que l'incidence d'hépatotoxicité mortelle diminuait considérablement avec l'âge. Pour un bref exposé à ce sujet, voir 7.1.3 Enfants. L'innocuité et l'efficacité d'EPIVAL dans le traitement de la manie aiguë n'ont pas été étudiées chez les moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Gériatrie (personnes ≥ 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'EPIVAL chez les patients âgés souffrant d'épilepsie ou de manie n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. Compte tenu du peu d'expérience dont on dispose en ce qui concerne l'utilisation d'EPIVAL 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 7.1.4 Personnes âgées, 4.1 Considérations posologiques, Posologie chez les patients âgés et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'EPIVAL 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, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- les pati enceintes (sauf si aucun autre traitement approprié de l'épilepsie n'est possible; voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Programme de prévention des grossesses, et 7.1.1 Femmes enceintes).
- femmes en âge de 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 7.1.1 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 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Maladies mitochondriales et 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 et risque d'hyperammoniémie).
- chez les patients présentant une carence systémique primaire en carnitine avec hypocarnitinémie non corrigée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Patients à risque d'hypocarnitinémie).
- dans les cas de porphyrie avérée.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Fillettes, femmes aptes à procréer et femmes enceintes (téatogénicité)** : EPIVAL est contre-indiqué comme traitement du trouble bipolaire pendant la grossesse. EPIVAL est contre-indiqué comme traitement de l'épilepsie pendant la grossesse, à moins qu'il n'existe aucune autre option thérapeutique convenable. (Voir 2 CONTRE-INDICATIONS). EPIVAL peut être nocif pour le fœtus. En raison de son fort potentiel téatogène et du risque de troubles du développement chez les nourrissons exposés *in utero*, EPIVAL ne doit pas être utilisé chez les fillettes ou les femmes aptes à procréer, sauf si les autres traitements sont inefficaces ou ne sont pas tolérés et qu'on rencontre les conditions du Programme de prévention de la grossesse. Chez les femmes qui planifient une grossesse, il convient de prendre toutes les mesures qui s'imposent pour passer à un autre traitement approprié avant la conception. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Programme de prévention de la grossesse, et 7.1.1 Femmes enceintes; Fillettes, femmes aptes à procréer et femmes enceintes; Risque lié à l'exposition au valproate pendant la grossesse; et Risques chez le nouveau-né.
- **Patients de sexe masculin présentant un potentiel reproductif** : Une étude observationnelle

rétrospective indique un risque accru de trouble neurologique du développement (TND) chez les enfants nés d'un père traité par le valproate dans les 3 mois ayant précédé la conception, comparativement aux hommes traités par la lamotrigine ou le lévétiracétam. Il convient d'aviser les patients de sexe masculin de ne pas faire de don de sperme pendant la durée du traitement ni dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement; de consulter leur médecin afin d'envisager d'autres options de traitement dès qu'ils prévoient de concevoir un enfant et avant d'interrompre la contraception; et de consulter leur médecin si, leur partenaire de sexe féminin présente une grossesse dans le cas où le valproate a été utilisé dans les 3 mois précédant la conception. (Voir 7 Mises en garde et précautions, Programme de prévention, et le point 7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes)

- **Hépatotoxicité** : Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant EPIVAL. La plupart du temps, ces cas se sont produits dans les six premiers mois du traitement par EPIVAL. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre EPIVAL 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, y compris les troubles mitochondriaux comme la carence en carnitine, les troubles du cycle d'urée, et une mutation du gène polymérase γ (POLG) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique : Hépatotoxicité grave ou mortelle), 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 et 8.1 Aperçu des effets indésirables, Population pédiatrique).
- **Maladies mitochondriales** : Il existe un risque accru d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et entraînant la mort chez les patients présentant un syndrome neurométabolique héréditaire dû à une mutation du gène de la polymérase gamma (POLG) de l'ADN mitochondriale (p. ex., syndrome d'Alpers-Huttenlocher). EPIVAL 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, EPIVAL ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué. Pendant le traitement par EPIVAL, 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 EPIVAL. 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 d'EPIVAL. 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 cesse l'administration ou que l'on modifie la dose d'un médicament (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Plus la dose d'EPIVAL augmente, plus les concentrations plasmatiques de phénobarbital, de carbamazépine et (ou) de phénytoïne, donné 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.

Fillettes, femmes aptes à procréer et femmes enceintes souffrant d'épilepsie

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 ou de la manie. 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 7.1.1 Femmes enceintes). EPIVAL est contre-indiqué comme traitement de la manie pendant la grossesse (Voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

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 démontrent un risque accru d'importantes malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants de mères traitées par le valproate pendant la grossesse soit en monothérapie qu'en polythérapie, par rapport à la population qui n'est pas exposée au valproate.

Patients de sexe masculin présentant un potentiel reproductif

Les médecins prescripteurs sont invités à discuter avec le patient de la nécessité de recourir à une contraception efficace, y compris pour la partenaire de sexe féminin, pendant le traitement par le valproate et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Le risque pour les enfants nés d'un père ayant arrêté un traitement par le valproate dans les 3 mois au minimum avant la conception (c.-à-d. le laps de temps permettant une nouvelle spermatogénèse sans une exposition au valproate) est inconnu. Le patient de sexe masculin doit également être informé de 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. Le spécialiste devra faire une évaluation au moins annuellement pour savoir si le valproate est le traitement le plus approprié pour le patient. Au cours de cette évaluation, le spécialiste devra s'assurer que le patient accepte le risque et qu'il comprend les précautions à prendre quant à l'utilisation du valproate (Formulaire annuel d'acceptation des risques). Des supports pédagogiques sont disponibles pour les professionnels de la santé et les patients de sexe masculin. Un guide du patient doit être fourni à chaque homme traité par le valproate présentant un potentiel reproductif. (Voir 3 Mises en garde et précautions, 7 Mises en garde et précautions, Programme de prévention des grossesses, et 7 M en garde et précautions, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes).

Posologie chez les patients âgés

Étant donné la diminution de la clairance du valproate libre et l'augmentation du risque de somnolence chez ces patients, il convient de réduire la dose initiale. On doit également, chez le patient âgé, augmenter la dose plus graduellement, suivre régulièrement la consommation de liquides et d'aliments, ainsi que surveiller les signes d'apparition de déshydratation, de somnolence, d'infections urinaires et d'autres effets indésirables. Il faut songer à réduire la dose, voire même à interrompre l'administration d'EPIVAL, 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 7.1.4 Personnes âgées).

Effets indésirables liés à la dose

La fréquence des effets indésirables (particulièrement l'élévation du taux des enzymes hépatiques et la thrombocytopenie) peut augmenter avec la dose. La probabilité de thrombocytopenie semble s'accroître significativement à des concentrations de valproate total ≥ 110 mcg/mL chez la femme ou ≥ 135 mcg/mL chez l'homme (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Effets indésirables liés à la posologie : thrombocytopenie). Par conséquent, il est important d'évaluer les bienfaits thérapeutiques pouvant résulter de l'administration de doses plus élevées par rapport au risque d'une augmentation de la fréquence des effets indésirables.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Épilepsie

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

La dose maximale recommandée est de 60 mg/kg/jour. Si la dose quotidienne totale est de 250 mg et plus, on l'administrera en prises fractionnées (**Tableau 1**).

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

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

- **Concentrations thérapeutiques**

Aucune corrélation nette n'a encore été établie entre la dose quotidienne, la concentration plasmatique de valproate total et l'effet thérapeutique. Cependant, la concentration plasmatique thérapeutique chez la plupart des patients épileptiques se situe entre 50 et 100 mcg/mL (de 350 à 700 micromole/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 en comprimés à libération prolongée se dissocie en ion valproate dans le tractus gastro-intestinal. L'absorption des comprimés EPIVAL est uniforme et constante; les comprimés étant entérosolubles, elle est cependant retardée d'une heure par rapport à celle des capsules de DEPAKENE (acide valproïque).

La biodisponibilité des comprimés de divalproex de sodium (EPIVAL et EPIVAL ER) est équivalente à celle des capsules de 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 le 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.

Manie aiguë :

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

La posologie initiale recommandée est de 250 mg trois fois par jour. La dose doit être augmentée aussi rapidement que possible de façon à atteindre la dose thérapeutique la plus faible permettant d'obtenir l'effet clinique désiré ou les concentrations plasmatiques souhaitées. Toutefois, l'innocuité et l'efficacité d'EPIVAL pour l'emploi à long terme pour traiter la manie, c'est-à-dire pendant plus de 3 semaines, n'ont pas fait l'objet d'essais contrôlés (voir 1 INDICATIONS).

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

Le lien entre la concentration plasmatique et la réponse clinique n'a pas été établi dans le cas d'EPIVAL. Au cours des études cliniques comparatives sur la manie aiguë, 79 % des patients ont obtenu et toléré des concentrations plasmatiques de valproate se situant entre 50 et 125 mcg/mL.

4.4 Administration

EPIVAL peut être pris avec ou sans nourriture.

En cas d'irritation gastro-intestinale, l'ingestion du médicament avec des aliments ou l'augmentation progressive de la posologie après l'administration d'une dose initiale faible se révèlent souvent des mesures utiles. Il ne faut pas croquer les comprimés. Le fait de prendre EPIVAL 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

La prise d'une dose excessive d'EPIVAL peut causer de la somnolence, une hypotonie musculaire, une hyporéflexie, un myosis, une insuffisance respiratoire, une hypotension, une acidose métabolique, un blocage cardiaque, un coma profond et un collapsus cardiovasculaire (état de choc). Des cas d'hypertension intracrânienne associée à un œdème cérébral ont été signalés. Bien que le surdosage ait entraîné des décès, des patients chez qui les concentrations atteignaient jusqu'à 2120 mcg/mL se sont rétablis.

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

Dans un cas, l'ingestion de 36 g d'EPIVAL 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 seule ou l'hémodialyse 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. En cas de surdosage, il faut instaurer un traitement symptomatique général en veillant surtout à prévenir l'hypovolémie et à maintenir un débit urinaire adéquat.

En cas de surdose de valproate entraînant une hyperammoniémie, on pourrait administrer de la carnitine par voie IV pour tenter de normaliser les taux d'ammoniac dans le sang.

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

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	comprimés à libération prolongée à 125 mg	Monoglycérides diacétylés, AD&C rouge no 40, phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, povidone, amidon prégélatinisé (contient de l'amidon de maïs), dioxyde de silicium, talc, dioxyde de titane et vanilline.
	comprimés à libération prolongée à 250 mg	Monoglycérides diacétylés, AD&C jaune no 6, phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, povidone, amidon prégélatinisé (contient de l'amidon de maïs), dioxyde de silicium, talc, dioxyde de titane et vanilline.
	comprimés à libération prolongée à 500 mg	Monoglycérides diacétylés, AD&C bleu no 2, D&C rouge no 30, phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, povidone, amidon prégélatinisé (contient de l'amidon de maïs), dioxyde de silicium, talc, dioxyde de titane et vanilline.

Les comprimés à libération prolongée EPIVAL sont conçus pour l'administration orale. Ils se présentent en trois concentrations contenant 135 mg, 269 mg ou 538 mg de divalproex de sodium, soit l'équivalent de 125 mg, 250 mg et 500 mg d'acide valproïque (respectivement).

Les comprimés à libération prolongée EPIVAL à 125 mg sont des comprimés pelliculés de forme ovale et de couleur rose saumon, avec le logo « M » de Mylan imprimé d'un côté, offerts en flacons de 100.

Les comprimés à libération prolongée EPIVAL à 250 mg sont des comprimés pelliculés de forme ovale et de couleur pêche, avec le logo « M » de Mylan imprimé d'un côté, offerts en flacons de 100 et de 500.

Les comprimés à libération prolongée EPIVAL à 500 mg sont des comprimés pelliculés de forme ovale et de couleur rose, avec le logo « M » de Mylan imprimé d'un côté, offerts en flacons de 100 et de 500.

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 7.1.1 Femmes enceintes).

L'emploi d'EPIVAL est contre-indiqué pour le traitement de l'épilepsie pendant la grossesse sauf si aucun autre traitement ne convient, et pour le traitement du trouble bipolaire pendant la grossesse (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 la sous-section contraception de cette mise en garde) 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 ou du trouble bipolaire.
- 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 risques 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.
- les patientes reçoivent 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 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 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 EPIVAL 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 7.1.1 Femmes enceintes et 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 4).

- **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**

Pour l'indication dans le traitement de l'épilepsie, 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 7.1.1 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.

Pour l'indication dans le traitement du trouble bipolaire, si une femme prévoit tomber enceinte, un spécialiste ayant de l'expérience dans la prise en charge du trouble bipolaire doit être consulté. Il faut considérer d'autres options de traitement si nécessaire. Il faut cesser le traitement par le valproate avant la grossesse et avant l'arrêt de la contraception.

- **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 7.1.1 Femmes enceintes).

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

Utilisation chez les patients de sexe masculin en âge de procréer :

Une étude observationnelle rétrospective indique un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (TDN) chez les enfants nés d'hommes traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception, par rapport à ceux traités par lamotrigine ou lévétiracétam (voir rubrique 7.1).

Malgré les limites de l'étude, par mesure de précaution, le prescripteur doit informer les patients de sexe masculin de ce risque potentiel. Les prescripteurs doivent discuter avec la patiente de la nécessité d'une contraception efficace, y compris pour la partenaire féminine, pendant l'utilisation du valproate et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement. Le risque pour les enfants nés d'hommes arrêtant le valproate au moins 3 mois avant la conception (c'est-à-dire permettant une nouvelle spermatogenèse sans exposition au valproate) n'est pas connu.

Le patient de sexe masculin doit être informé :

- à ne pas donner de sperme pendant le traitement et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement,
- de la nécessité de consulter son médecin pour discuter des alternatives thérapeutiques, dès qu'il envisage de concevoir un enfant, et avant d'arrêter la contraception,
- que lui et sa partenaire féminine doivent contacter leur médecin pour obtenir des conseils en cas de grossesse s'il a utilisé du valproate dans les 3 mois précédant la conception.

Le patient de sexe masculin doit également être informé de la nécessité d'un réexamen régulier (au moins annuel) du traitement par un spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou du trouble bipolaire. Le spécialiste doit vérifier au moins une fois par an si le valproate est le traitement le plus adapté au patient. Au cours de cet examen, le spécialiste doit s'assurer que le patient de sexe masculin a reconnu le risque et compris les précautions nécessaires liées à l'utilisation du valproate

(formulaire annuel de reconnaissance des risques). Du matériel pédagogique est disponible pour les professionnels de la santé et les patients de sexe masculin. Un guide destiné aux patients doit être fourni à tous les hommes en âge de procréer utilisant du valproate.

- **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 connexes 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. Des supports pédagogiques sont également disponibles pour les professionnels de la santé et pour les patients de sexe masculin concernant l'utilisation chez les patients de sexe masculin présentant un potentiel reproductif.

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 EPIVAL, doivent être arrêtés progressivement afin de réduire au minimum les risques de convulsions ou d'augmentation de la fréquence des convulsions (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

- **Interaction avec les antibiotiques de la famille des carbapénems**

Les antibiotiques de la famille des carbapénems (ertapénem, imipénem, méropénem, doripénem) peuvent réduire les concentrations sériques d'acide valproïque et les amener sous le seuil thérapeutique. Cela peut se traduire par la perte de la maîtrise des convulsions chez les patients épileptiques ou une perte d'efficacité chez les patients non épileptiques. Certains cas d'administration en concomitance à des patients épileptiques ont conduit à des crises convulsives perthérapeutiques. L'augmentation de la dose d'acide valproïque peut ne pas suffire pour contrer cette interaction. Si l'administration en concomitance est essentielle, il faut exercer une surveillance quotidienne des concentrations sériques d'acide valproïque après le début du traitement par un carbapénem. Un traitement de rechange antibactérien ou anticonvulsivant doit être envisagé si les concentrations sériques d'acide valproïque chutent significativement ou si la maîtrise des convulsions diminue (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 4).

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

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

Cancérogénèse et mutagenèse :

Des études de toxicité à long terme réalisées chez l'animal indiquent que l'acide valproïque a un faible effet carcinogène ou « activateur » chez le rat et la souris. La signification de ces résultats chez l'humain demeure inconnue à l'heure actuelle (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE : Cancérogénicité; et Génotoxicité).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

EPIVAL peut entraîner une dépression du système nerveux central (SNC), surtout lorsqu'il est pris avec d'autres dépresseurs du SNC, comme l'alcool. Il y a donc lieu de conseiller aux patients 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 et risque d'hyperammoniémie

L'emploi du comprimé à libération prolongée EPIVAL est contre-indiqué en présence d'anomalies connues du cycle de l'urée. On a signalé des cas d'encéphalopathie hyperammonémique, parfois mortelle, après le début du traitement par EPIVAL 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 EPIVAL, il convient de s'assurer que les patients suivants ne présentent pas d'anomalies du cycle de l'urée :

- patients présentant des antécédents d'encéphalopathie ou de coma inexpliqués, d'encéphalopathie associée à la charge protéique ou d'encéphalopathie liée à la grossesse ou au postpartum, un retard mental inexpliqué ou des antécédents d'élévation des taux plasmatiques d'ammoniaque ou de glutamine;
- patients présentant des signes et symptômes d'anomalies du cycle de l'urée, par exemple, vomissements et léthargie cycliques, irritabilité extrême épisodique, ataxie, faible taux d'azote uréique du sang et refus de manger des protéines;
- patients présentant des antécédents familiaux d'anomalies du cycle de l'urée ou de décès inexpliqué chez les nourrissons (surtout les garçons);
- patients qui présentent d'autres signes ou symptômes de ces anomalies. Les patients qui, au cours d'un traitement par EPIVAL, présentent des symptômes d'encéphalopathie hyperammonémique inexpliquée doivent être traités sans délai (ce qui comprend l'arrêt du traitement par EPIVAL) 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 : Hyperammoniémie; Hyperammoniémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate, d'acétazolamide, de phénobarbital ou de phénytoïne; Patients à risque d'hypocarnitinémie; et Hépatique/biliaire/pancréatique : Hépatotoxicité grave ou mortelle).

• Hyperammoniémie

On a signalé l'apparition d'une hyperammoniémie en association avec le traitement par EPIVAL; cette hyperammoniémie peut être présente même si les résultats des épreuves de la fonction hépatique sont normaux. Lorsque des patients présentent des vomissements et une léthargie inexpliqués ou que leur état mental change, il faut vérifier si une encéphalopathie hyperammonémique pourrait être en cause et doser l'ammoniaque plasmatique. L'hyperammoniémie doit également être envisagée chez les patients qui présentent de l'hypothermie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme : Hypothermie). Si l'ammoniaque plasmatique a augmenté, le traitement par

EPIVAL 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 risque d'hyperammoniémie; et Hyperammoniémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate, d'acétazolamide, de phénobarbital ou de phénytoïne) ou d'autres troubles métaboliques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme : Patients à risque d'hypocarnitinémie; et Hépatique/biliaire/pancréatique : Hépatotoxicité grave ou mortelle).

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 EPIVAL.

- **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 d'EPIVAL 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 aussi être une manifestation d'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 EPIVAL 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 risque d'hyperammoniémie; et Hyperammoniémie).

- **Hypothermie**

L'hypothermie, définie comme étant un abaissement non intentionnel de la température de base de l'organisme à < 35 °C (95 °F), a été signalée en association avec le traitement par EPIVAL, aussi bien en présence qu'en absence d'hyperammoniémie. Cet effet indésirable peut aussi survenir chez les patients qui prennent du topiramate en concomitance avec EPIVAL après le début du traitement par le topiramate ou l'augmentation de la dose quotidienne de ce dernier (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme : Hyperammoniémie; et Hyperammoniémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate, d'acétazolamide, de phénobarbital ou de phénytoïne; et 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 4). L'hypothermie peut se manifester par une variété d'anomalies cliniques incluant léthargie, confusion, coma et modifications significatives d'autres systèmes vitaux comme les appareils cardiovasculaire et respiratoire. La prise en charge et l'évaluation cliniques doivent comprendre l'examen du taux d'ammoniaque dans le sang. Il faut envisager la possibilité de cesser d'administrer EPIVAL aux patients qui commencent à souffrir

d'hypothermie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme : Hyperammoniémie; et Hyperammoniémie et encéphalopathie associées à l'emploi concomitant de topiramate, d'acétazolamide, de phénobarbital ou de phénytoïne).

- **Patients à risque d'hypocarnitinémie**

L'administration de valproate peut déclencher une manifestation ou une aggravation de l'hypocarnitinémie pouvant entraîner une hyperammoniémie (qui peut provoquer une encéphalopathie hyperammoniémique). D'autres symptômes comme une toxicité hépatique, une hypoglycémie hypocétoïque, une myopathie y compris une cardiomyopathie, une rhabdomyolyse, et un syndrome de Fanconi ont été observés avec l'emploi de valproate, surtout chez des patients présentant des facteurs de risque pour l'hypocarnitinémie ou une hypocarnitinémie préexistante. Le valproate peut réduire les taux de carnitine dans le sang et dans les tissus et ainsi nuire au métabolisme mitochondrial, incluant le cycle de l'urée mitochondrial. Il peut y avoir un risque accru d'hypocarnitinémie symptomatique lors du traitement par le valproate pour les enfants, les patients présentant des troubles métaboliques, dont les troubles mitochondriaux liés à la carnitine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme : Anomalies du cycle de l'urée et risque d'hyperammoniémie; et Hépatique/biliaire/pancréatique : Maladies mitochondriales), un apport nutritionnel déficient en carnitine, ou l'emploi concomitant de médicaments conjugués par le pivalate ou d'autres antiépileptiques (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

On doit prévenir les patients de signaler sans tarder tout signe d'hyperammoniémie comme l'ataxie, l'altération de la conscience, ou les vomissements, en vue d'un examen plus approfondi (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme : Hyperammoniémie). En présence de symptômes d'hypocarnitinémie, la supplémentation de carnitine pourrait être envisagée.

Le valproate est contre-indiqué chez les patients avec déficience systémique primaire de carnitine connue accompagnée d'hypocarnitinémie non corrigée. Les patients avec une déficience systémique primaire de carnitine connue et corrigée pour l'hypocarnitinémie, ne doivent être traités par le valproate que s'il n'existe aucun autre alternatif convenable. Chez ces patients, on doit implanter une surveillance étroite pour déceler toute récurrence d'hypocarnitinémie.

Les patients avec une déficience sous-jacente de carnitine palmitoyltransférase (CPT) de type II doivent être prévenus qu'ils courent un plus grand risque de rhabdomyolyse lorsqu'ils prennent du valproate. Une supplémentation de carnitine pourrait être envisagée chez ces patients (voir 5 SURDOSAGE, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculosquelettique/Rhabdomyolyse, et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Hématologique :

- **Thrombocytopénie**

Comme des cas de thrombocytopénie, d'inhibition de la seconde phase de l'agrégation plaquettaire et d'anomalies des paramètres de la coagulation (p. ex., faible taux de fibrinogène) ont été signalés, on recommande de procéder à la numération des plaquettes et à la détermination des paramètres de la coagulation avant d'entreprendre le traitement, puis à intervalles réguliers. Avant une intervention chirurgicale planifiée, on recommande aussi de procéder à la numération des plaquettes et à la détermination des paramètres de la coagulation chez les patients qui reçoivent EPIVAL. Devant toute manifestation clinique d'hémorragie, de contusion ou de trouble de l'hémostase ou de la coagulation, il est indiqué de réduire la dose du médicament ou d'interrompre le traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Effets indésirables liées à la posologie : thrombocytopénie).

- **Effets indésirables liés 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 en monothérapie chez des patients épileptiques, 34 patients sur 126 (27 %), qui recevaient en moyenne environ 50 mg/kg/jour, ont présenté une numération plaquettaire $\leq 75 \times 10^9/L$ au moins une fois. On a interrompu le traitement chez environ la moitié de ces patients, après quoi la numération plaquettaire est revenue à la normale. Chez les autres patients, la numération plaquettaire s'est normalisée en cours de traitement. Dans cette étude, la probabilité de thrombocytopénie semblait s'accroître significativement à des concentrations de valproate total ≥ 110 mcg/mL (femmes) ou ≥ 135 mcg/mL (hommes).

De plus, les résultats d'une étude croisée avec EPIVAL ER (comprimés de divalproex de sodium à libération prolongée) menée chez 44 patients épileptiques ont révélé que la fréquence de thrombocytopénie légère (numération plaquettaire entre 100 et $150 \times 10^9/L$) 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 *versus* 3 cas, respectivement).

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 EPIVAL et ses dérivés. La plupart du temps, ces cas se sont produits dans les six premiers mois du traitement par EPIVAL. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre EPIVAL 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 y compris des troubles mitochondriaux comme une déficience en carnitine, des troubles du cycle d'urée, une mutation du gène POLG (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme : Anomalies du cycle de l'urée et risque d'hyperammoniémie, Patients à risque d'hypocarnitinémie et, Hépatique/biliaire/pancréatique : Maladies mitochondriales), 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 lorsqu'EPIVAL était le seul médicament administré. Chez les enfants de trois à dix ans, les risques étaient légèrement plus élevés s'ils recevaient aussi d'autres anticonvulsivants. 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 EPIVAL en monothérapie.

Si l'on doit administrer EPIVAL à des enfants de deux ans ou moins dans le traitement de l'épilepsie, il faut faire preuve d'une *très grande prudence* et utiliser le produit seul. Chez cette population de patients, l'emploi concomitant des salicylates avec EPIVAL doit être évité en raison du risque de toxicité hépatique. Il importe d'évaluer les bienfaits du traitement par rapport aux risques qu'il peut entraîner

(voir 7.1.3 Enfants).

Il arrive qu'une hépatotoxicité grave ou même mortelle soit précédée de symptômes aspécifiques tels que malaises, faiblesse, léthargie, œdème facial, anorexie et vomissements. Chez les patients épileptiques, il peut aussi y avoir perte de la maîtrise des crises. Il faut surveiller de près la survenue de ces symptômes chez tous les patients. Par conséquent, on doit demander au patient ou aux parents de signaler ces symptômes dès qu'ils se présentent. En raison de l'absence de spécificité de certains des premiers signes de l'atteinte hépatique, on doit soupçonner une hépatotoxicité chez les patients qui, pendant le traitement par EPIVAL, 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 de traitement, surtout chez les patients à risque, tel que décrit plus haut (voir également 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 4). Cependant, le médecin ne doit pas se fonder uniquement sur les résultats des épreuves biochimiques puisqu'ils ne sont pas toujours anormaux, mais doit porter une attention particulière aux antécédents médicaux obtenus et à l'examen physique réalisé dans l'intervalle.

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

Aux premiers signes d'un dysfonctionnement hépatique important, qu'il soit manifeste ou soupçonné, il faut cesser immédiatement l'administration du médicament. Cette mesure ne suffit cependant pas toujours à interrompre l'évolution du dysfonctionnement hépatique. La fréquence des effets indésirables, particulièrement l'élévation du taux des enzymes hépatiques, peut augmenter avec la dose. Par conséquent, il est important d'évaluer les bienfaits thérapeutiques pouvant résulter de l'administration de doses plus élevées par rapport au risque d'une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir 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, EPIVAL ne doit être administré que si le traitement par d'autres antiépileptiques a échoué. Pendant le traitement par EPIVAL, 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 EPIVAL 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 EPIVAL. 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 la réintroduction d'EPIVAL. Les études cliniques font mention de deux cas de pancréatite sans autre étiologie chez 2 416 patients, ce qui représente une expérience de traitement de 1 044 patients-années. Il faut prévenir les patients, et leurs tuteurs le cas échéant, que les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et (ou) l'anorexie peuvent être des symptômes de pancréatite qui demandent une évaluation médicale immédiate. S'il y a diagnostic de pancréatite, il faut normalement cesser l'utilisation d'EPIVAL. Il est recommandé d'entreprendre un autre traitement contre l'affection sous-jacente, compte tenu des données cliniques.

Surveillance et tests de laboratoire :

Étant donné qu'EPIVAL risque d'interagir avec des médicaments qui peuvent provoquer une induction enzymatique lorsqu'ils sont administrés en concomitance, il est recommandé de mesurer périodiquement les concentrations plasmatiques du valproate et de ces médicaments au début du traitement et chaque fois que l'on ajoute ou retire un médicament inducteur d'enzymes (voir 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 7.1.4 Personnes âgées, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hépatique/biliaire/pancréatique; Endocrinien/métabolisme, Hyperammoniémie; Hématologique, Thrombocytopénie; et 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 4).

- **Résidus de médicament**

On a fait état de rares cas de résidus de médicament dans les selles, dont certains sont survenus dans un contexte de diarrhée passagère ou chez des patients présentant des troubles gastro-intestinaux anatomiques ou fonctionnels écourtant le temps de transit intestinal (p. ex., iléostomie, colostomie, etc.). Chez les patients dont le temps de transit intestinal est écourté, on recommande d'administrer uniquement la préparation à libération immédiate de valproate. Si des crises convulsives non maîtrisées

et/ou inattendues surviennent chez un patient, il convient de vérifier les concentrations plasmatiques de valproate. Lorsque cliniquement indiqué, on doit cesser graduellement le traitement par le valproate et envisager un autre traitement.

Musculo-squelettique/rhabdomyolyse :

De rares cas de rhabdomyolyse, sans lien avec un syndrome malin des neuroleptiques, ont été signalés chez des patients traités par EPIVAL, 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 EPIVAL 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 EPIVAL à des patients ayant des facteurs prédisposants/de risque, notamment les suivants : antécédents de troubles musculaires, tels qu'un déficit en carnitine palmitoyltransférase II (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme : Patients à risque d'hypocarnitinémie), hypothyroïdie non maîtrisée, insuffisance hépatique ou rénale, et 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 7.1.1 Femmes enceintes : Fillettes, femmes aptes à procréer et femmes enceintes; Risque lié à l'exposition au valproate pendant la grossesse; et Risques chez le nouveau-né).

- **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 :

- **Idéation et comportement suicidaires**

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

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

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

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

Troubles du comportement

Après la commercialisation, on a signalé des cas de troubles de comportement, dont les suivants : agression, agitation, comportement anormal, hyperactivité psychomotrice, troubles de l'attention et troubles d'apprentissage. Des patients de tous âges ont été touchés, y compris des personnes âgées, mais un grand nombre de cas ont été signalés chez les enfants (voir 8.1 Aperçu des effets indésirables, Population pédiatrique). 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. Des troubles de déficit d'attention avec hyperactivité (TDAH), des troubles du spectre autistique et des retards du développement ont été signalés à la suite d'une exposition *in utero* (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

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 de patients souffrant d'une insuffisance rénale était environ le double de celle des sujets dont la fonction rénale était normale. Par conséquent, le dosage des concentrations de valproate total chez les insuffisants rénaux peut porter à confusion, les concentrations de la fraction libre pouvant être très élevées, alors que les concentrations de valproate

total semblent normales. L'hémodialyse chez les patients souffrant d'insuffisance rénale peut retirer un maximum de 20 % du valproate circulant.

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 d'EPIVAL 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.

- **Risque tératogène**

- **Risque pour les enfants de pères traités par le valproate**

Une étude observationnelle rétrospective sur les dossiers médicaux électroniques dans 3 pays nordiques européens indique un risque accru de troubles neuro-développementaux (TDN) chez les enfants (de 0 à 11 ans) nés d'hommes traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception, par rapport à ceux traités par lamotrigine ou lévétiracétam.

Le risque cumulatif ajusté de NDD variait entre 4,0 % et 5,6 % dans le groupe valproate contre entre 2,3 % et 3,2 % dans le groupe composé de lamotrigine/lévétiracétam en monothérapie. Le rapport de risque (HR) ajusté regroupé pour l'ensemble des NDD obtenu à partir de la méta-analyse des ensembles de données était de 1,50 (IC à 95 % : 1,09-2,07).

En raison des limites de l'étude, il n'est pas possible de déterminer lequel des sous-types de NDD étudiés (troubles du spectre autistique, déficience intellectuelle, troubles de la communication, trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité, troubles du mouvement) contribue à l'augmentation globale du risque de TND. Les options thérapeutiques alternatives et la nécessité d'une contraception efficace pendant l'utilisation du valproate et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement doivent être discutées avec les patients de sexe masculin en âge de procréer, au moins une fois par an (voir 7 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Utilisation chez les hommes en âge de procréer).

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 EPIVAL chez des patients adultes et des enfants (temps médian de détection de la réaction de 21 jours; plage de 1 à 40 jours). Bien que le nombre de cas signalés soit limité, un grand nombre d'entre eux ont nécessité l'hospitalisation, et au moins un s'est soldé par un décès. Les signes et les symptômes de la réaction d'hypersensibilité pluriorganique se sont manifestés de différentes façons; d'une manière générale, les patients ont souffert entre autres de fièvre et d'éruptions cutanées associées à l'atteinte d'autres systèmes organiques. D'autres

manifestations pouvant être associées à une telle réaction comprennent : lymphadénopathie, hépatite, anomalies des résultats des tests de la fonction hépatique, anomalies hématologiques (p. ex., éosinophilie, thrombocytopenie, neutropénie), prurit, néphrite, oligurie, syndrome hépatorénal, arthralgie et asthénie. Comme les manifestations de la réaction d'hypersensibilité pluriorganique sont variables, d'autres signes et symptômes, non mentionnés ici, en regard d'autres systèmes organiques peuvent se manifester. Si une telle réaction est soupçonnée, il faut arrêter le traitement par EPIVAL 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 EPIVAL. 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 d'EPIVAL (consulter la monographie de la lamotrigine pour les renseignements complets sur la posologie de la lamotrigine administrée en concomitance avec EPIVAL).

7.1 Populations particulières :

7.1.1 Femmes enceintes

Fillettes, femmes aptes à procréer et femmes enceintes :

EPIVAL peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. L'emploi d'EPIVAL 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 7.1.1 Femmes enceintes, Malformations congénitales).

Traitement de l'épilepsie

- Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas de traitement alternatif approprié.
- Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, à moins que les traitements alternatifs ne soient inefficaces ou non tolérés et que les conditions du programme de prévention de la grossesse ne soient remplies (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et Section & 7 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS 7.1.1 Femmes enceintes, Programme de prévention de la grossesse ci-dessous).

Traitement du trouble bipolaire

- Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.
- Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, sauf si les traitements alternatifs sont inefficaces ou non tolérés et si les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et Section & 7 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS).

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 EPIVAL. 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 EPIVAL (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 diminution de l'efficacité du valproate. Les patients prenant EPIVAL 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 la réponse clinique (maîtrise de l'épilepsie ou maîtrise de l'humeur) à l'instauration ou à l'arrêt d'un traitement par des produits contenant des œstrogènes. Il faut envisager de surveiller le taux sérique de valproate (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 4).

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

Chez la femme, qu'il soit administré en monothérapie ou en adjuvant thérapeutique, le valproate est fréquemment associé à des issues de grossesse anormales. Les données disponibles démontrent un risque accru d'importantes malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux de la progéniture tant en monothérapie par le valproate qu'en polythérapie chez les mères traitées par rapport à la population qui n'est pas exposée au valproate.

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 EPIVAL.

- **Registre des grossesses**

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

- **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.epival.ca

Si une femme prévoit tomber enceinte :

- **Pour l'indication dans le traitement de l'épilepsie**, 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.

- Pour l'indication dans le traitement du trouble bipolaire, un spécialiste ayant de l'expérience dans la prise en charge du trouble bipolaire doit être consulté. Il faut cesser le traitement par le valproate avant la conception et avant l'arrêt de la contraception. Il faut envisager d'autres options de traitement si nécessaire (voir 2 CNDICATIONONTRE-IS; 7.1.1 Femmes enceintes : Risque lié à l'exposition au valproate pendant la grossesse; et Risques chez le nouveau-né).

- **Femmes enceintes**

L'utilisation du valproate pour traiter le trouble bipolaire est contre-indiquée chez les 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 référée 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 (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique);
- Envisager l'utilisation d'une formulation à libération prolongée d'EPIVAL, 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 prénatale 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 puisse prévenir les anomalies ou les malformations congénitales causées par l'exposition au valproate.

- **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 dues à l'exposition *in utero***

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 structurelles (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 de malformations congénitales majeures chez les enfants à la suite d'une exposition *in utero* à une polythérapie par des antiépileptique, incluant le valproate, est plus élevé que ceux qui aurait été exposés à une polythérapie antiépileptique qui ne comprenait pas de valproate.
- Ce risque est dépendant de la dose dans la monothérapie par le valproate, et les données disponibles suggèrent qu'il dépend de la dose de valproate dans le cadre d'une polythérapie. 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 proviennent presque exclusivement de 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 EPIVAL en monothérapie durant le premier trimestre de la grossesse. Selon les données du registre des grossesses et la *United States Centers for Disease Control* (CDC), on estime que le risque pour les femmes exposées au valproate de mettre au monde des enfants présentant un *spina-bifida*, un bec-de-lièvre, des malformations du tube neural et un hypospadias est de 1 à 2 % environ, alors que le risque de *spina-bifida* dans la population en général est de 0,06 à 0,07 % environ.

Dans le cadre d'une étude réalisée à l'aide des données du registre des grossesses de la NAAED, on a observé 16 cas de malformations importantes après exposition prénatale au valproate chez les nouveau-nés de 149 femmes inscrites au registre qui avaient pris du valproate durant leur grossesse. Trois des 16 cas présentaient des malformations du tube neural; les autres cas comprenaient des anomalies craniofaciales, des malformations cardiovasculaires et des malformations de gravité variable touchant différents appareils et systèmes de l'organisme. Le registre des grossesses de la NAAED indique un taux de malformations importantes de 10,7 % chez les nouveau-nés des mères ayant suivi une monothérapie par le valproate durant la grossesse (dose quotidienne moyenne : 1 000 mg; gamme posologique : de

500 à 2 000 mg/jour) et de 2,9 % chez 1 048 femmes épileptiques ayant reçu d'autres antiépileptiques. Ces données révèlent que le risque de malformations importantes après une exposition *in utero* au valproate est 4 fois plus élevé que celui de tout autre antiépileptique.

Les données tirées d'une méta-analyse (comprenant des données de registres et d'études de cohortes) ont démontré que 10,93 % des enfants de femmes épileptiques exposés au valproate administré en monothérapie pendant la grossesse souffraient des malformations congénitales majeures (IC à 95 % 8,91-13,13). Ce résultat est supérieur au risque de malformations majeures dans la population générale (environ 2 à 3 %).

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* peut entraîner des malformations des yeux (y compris colobomes et microphthalmies) qui ont été observées conjointement à d'autres malformations congénitales. Ces malformations oculaires peuvent affecter la vision. Dans la plupart des cas, le valproate a été pris en monothérapie tout au long de la grossesse et non pendant un trimestre en particulier.

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).

- **Troubles neurodéveloppementaux dus à l'exposition *in utero***

Les données disponibles montrent que l'exposition au valproate *in utero* peut avoir des effets indésirables sur le développement mental et physique des enfants exposés. Que l'enfant ait été exposé *in utero* au valproate en tant que monothérapie, ou dans le cadre d'une polythérapie avec d'autres médicaments antiépileptiques, les risques de troubles neurodéveloppementaux sont significativement plus élevés que pour les enfants dans la population générale ou ceux qui sont nés de mères non traitées pour leur épilepsie. Le risque semble dépendre de la dose, mais on ne peut établir de dose seuil en dessous de laquelle le risque serait nul. La période exacte de la grossesse associée à ces risques n'est pas connue avec certitude, et il est possible que ces risques soient présents pendant toute la durée de la grossesse.

Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire ayant été exposés *in utero* à la monothérapie par le valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux ont connu des retards de

développement de la petite enfance, par exemple un retard dans l'acquisition du langage ou de la marche, des capacités intellectuelles plus faibles, de faibles aptitudes langagières (parole et compréhension) et des troubles de la mémoire.

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.

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

Il existe des données limitées sur les effets à long terme.

Autisme et (ou) troubles de nature autistique

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'hypofibrinogénémié 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, mélna), 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 EPIVAL 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, Thrombocytopenie). Si EPIVAL 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 post-commercialisation des cas graves d'hypoglycémie chez les nouveau-nés dont les mères avaient reçu un traitement par EPIVAL durant la grossesse. Dans la plupart des cas, EPIVAL 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 EPIVAL 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/m²) à des rates gravides au cours de l'organogenèse a causé des malformations (cœur, appareil génito-urinaire et squelette) et un retard de la croissance chez la progéniture. Ces doses ont entraîné chez les rates des pics plasmatiques de valproate d'environ 340 mcg/mL ou plus (3,4 fois ou plus la limite supérieure de la marge thérapeutique chez l'humain dans le traitement de l'épilepsie). On a signalé des troubles du comportement chez les petits de rates ayant reçu une dose de 200 mg/kg/jour pendant la plus grande partie de la gestation.

L'administration d'une dose orale de 350 mg/kg/jour (environ deux fois la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m²) a provoqué des malformations du squelette et des viscères chez des lapereaux exposés durant l'organogenèse. On a observé des malformations du squelette, un retard de la croissance et la mort chez des singes rhésus suivant l'administration orale d'une dose de 200 mg/kg/jour

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

7.1.2 Allaitement

EPIVAL 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 EPIVAL 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 prennent plusieurs anticonvulsivants, ceux qui présentent des troubles métaboliques congénitaux, ceux qui souffrent de graves troubles de crises convulsives accompagnés de retards mentaux, et ceux qui sont atteints d'une maladie organique du cerveau. Si l'on doit administrer EPIVAL chez des patients de 2 ans ou moins, il faut faire preuve d'une très grande prudence et utiliser le produit seul, et l'emploi concomitant de salicylates doit être évité en raison du risque de toxicité hépatique. Il importe d'évaluer les avantages du traitement par rapport aux risques. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS; et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité grave ou mortelle.

L'expérience dans le traitement de l'épilepsie chez les enfants de plus de deux ans a permis de constater que l'incidence d'hépatotoxicité mortelle diminuait considérablement avec l'âge.

Chez les enfants âgés de plus de 2 ans qui présentent des signes cliniques évoquant une maladie mitochondriale héréditaire, EPIVAL 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 chez ceux qui reçoivent des médicaments inducteurs d'enzymes, on doit administrer des doses d'entretien plus fortes pour atteindre les concentrations visées de valproate libre et total. La variabilité de la fraction libre restreint l'utilité clinique du dosage des concentrations plasmatiques totales de valproate. En interprétant les concentrations de valproate chez l'enfant, il faut tenir compte des facteurs influant sur le métabolisme hépatique et la liaison aux protéines.

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

7.1.4 Personnes âgées

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

L'innocuité et l'efficacité d'EPIVAL chez les patients âgés souffrant d'épilepsie et de manie n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. Compte tenu du peu d'expérience dont on dispose en ce qui concerne

l'utilisation d'EPIVAL 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 EPIVAL en raison de cet effet (voir 7.1.4 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 d'EPIVAL de 125 mg/jour pour atteindre la dose cible de 20 mg/kg/jour. Comparativement aux patients du groupe témoin (placebo), un nombre significativement plus élevé de patients traités par le valproate ont présenté de la somnolence et, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, plus de patients de ce groupe ont souffert de déshydratation. Les abandons de traitement en raison de la somnolence étaient également significativement plus nombreux chez les patients qui ont pris du valproate que chez ceux qui ont pris le placebo. Chez environ la moitié des patients qui présentaient de la somnolence, on a également noté une réduction de l'apport alimentaire et une perte de poids. On doit donc, chez le patient âgé, augmenter la dose plus graduellement et suivre régulièrement la consommation de liquides ainsi que les signes d'apparition de déshydratation, de somnolence, d'infections urinaires et d'autres effets indésirables. Il faut songer à réduire la dose, voire même à interrompre l'administration d'EPIVAL 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

Épilepsie

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

La liste qui suit fait état des effets indésirables (classés par système, appareil ou organe) d'EPIVAL 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 GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Thrombocytopénie). On a observé également des cas de lymphocytose relative, de macrocytose, d'hypofibrinogénémie, de leucopénie, d'éosinophilie, d'anémie (y compris d'anémie macrocytaire avec ou sans carence en folates),

d'anémie aplasique, de pancytopenie, d'hypoplasie médullaire, d'agranulocytose et de porphyrie intermittente aiguë.

Troubles cardiaques :	Bradycardie.
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	On a observé des cas, réversibles et irréversibles, de perte de l'ouïe. Cependant, aucun lien de cause à effet n'a encore été établi. On a également signalé des douleurs aux oreilles.
Troubles gastro-intestinaux :	<p>Les effets indésirables le plus fréquemment signalés au début du traitement sont les nausées, les vomissements et l'indigestion. Ils sont d'ordinaire passagers et requièrent rarement l'interruption du traitement. La diarrhée, des crampes abdominales, la constipation, des troubles gingivaux (principalement l'hyperplasie gingivale) et un œdème des parotides ont également été observés.</p> <p>L'administration d'EPIVAL à libération prolongée pourrait réduire l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux chez certains patients. Des rapports post-commercialisation ont fait état de la présence de comprimés d'EPIVAL à libération prolongée (EPIVAL ER) dans les fèces de certains patients, dont un grand nombre présentait des troubles gastro-intestinaux fonctionnels ou anatomiques (notamment iléostomie ou colostomie) caractérisés par un temps de transit gastro-intestinal court.</p> <p>On a signalé des cas de pancréatite aiguë, notamment de rares cas de décès, associés au traitement par EPIVAL (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Pancréatite).</p>
Troubles généraux et atteintes au point d'administration :	Œdème des extrémités, fièvre et hypothermie.
Troubles hépatobiliaires :	Une légère augmentation du taux des transaminases [aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT)] et de lactico-déshydrogénase (LDH) est observée fréquemment et semble dépendre de la dose administrée. Les épreuves de laboratoire révèlent parfois une élévation de la concentration plasmatique de bilirubine 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.
Investigations :	Résultats anormaux aux épreuves de la fonction thyroïdienne (y compris l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie) (voir 7.1.1 Femmes enceintes, Anomalies de la glande thyroïde et 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire).
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	On a fait état de cas d'hyperammoniémie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme : Hyperammoniémie; Anomalies du cycle de l'urée et risque d'hyperammoniémie; et Patients

à risque d'hypocarnitinémie), d'hypocarnitinémie (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme : Patients à risque d'hypocarnitinémie), 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. Enfin, on a fait état d'hyperglycinémie (augmentation des concentrations plasmatiques de glycine) dont l'issue a été fatale chez un patient déjà atteint d'une hyperglycinémie sans cétose.

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

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

Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :

On a signalé de la faiblesse, une rhabdomyolyse et des douleurs osseuses (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique/rhabdomyolyse).

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

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

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

Syndrome myélodysplasique chez les adultes et les enfants (tous les enfants recevaient 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 :

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

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. Il est également fait mention

de rares cas de coma chez les patients prenant EPIVAL seul ou en association avec du phénobarbital.

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

Après la commercialisation du produit, on a signalé des cas d'atrophie cérébrale et cérébelleuse réversible et irréversible ayant une relation 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 *in utero* au valproate comprenaient divers types de problèmes neurologiques, dont un retard de développement et des troubles psychomoteurs. Des cas de malformations congénitales et de troubles du développement ont aussi été signalés. Voir 7.1.1 Femmes enceintes, Risque lié à l'exposition au valproate pendant la grossesse, Malformations congénitales; et Risque de problèmes neurologiques après une exposition *in utero*.

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

Troubles psychiatriques : Troubles émotifs, dépression, psychose, agressivité, hyperactivité psychomotrice, hostilité, agitation, troubles de l'attention, comportement anormal, troubles d'apprentissage et troubles du comportement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique).

Troubles rénaux et urinaires : Énurésie, incontinence urinaire, insuffisance rénale aiguë, néphrite tubulo-interstitielle et infections des voies urinaires.

Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires : On a noté une irrégularité des menstruations, une aménorrhée secondaire, une augmentation du volume des seins et une galactorrhée chez des patientes recevant EPIVAL.

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

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).

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

Troubles respiratoires,
thoraciques et médiastinaux :
Troubles de la peau et des
tissus sous-cutanés :

Augmentation de la toux, épanchement pleural.

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

On a signalé de rares cas d'épidermolyse nécrosante toxique, y compris le décès d'un nourrisson de six mois qui prenait EPIVAL et divers autres médicaments en association. Un autre rapport d'épidermolyse nécrosante toxique signale le décès d'un patient de 35 ans souffrant de sida qui prenait divers médicaments de façon concomitante et présentait des antécédents de multiples effets cutanés indésirables à la prise de médicaments.

On a fait état de réactions cutanées graves lors de l'administration concomitante de lamotrigine et d'EPIVAL (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 4).

On a également signalé des cas de vasculite cutanée.

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

EPIVAL comparé à EPIVAL ER

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

Trouble bipolaire

L'incidence des effets indésirables a été mesurée d'après les données tirées de deux études comparatives avec placebo de courte durée (21 jours) portant sur EPIVAL dans le traitement de la manie

aiguë ainsi que de deux études ouvertes rétrospectives de longue durée (jusqu'à 3 ans).

Effets le plus fréquemment observés

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

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

Effets associés à un arrêt du traitement

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

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

Population pédiatrique

Le profil d'innocuité du valproate dans la population pédiatrique est comparable à celui des adultes, mais certaines réactions indésirables sont plus graves ou principalement observées chez les enfants. Par exemple, chez les bambins et les jeunes enfants de moins de 3 ans, il y a un risque particulier de graves lésions hépatiques. Ces risques semblent s'atténuer avec l'âge; les jeunes enfants sont également plus à risque de pancréatite sévère, pouvant se solder par un décès (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Hépatotoxicité, et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique : Hépatotoxicité grave ou mortelle; et Pancréatite). Des troubles psychiatriques comme l'agressivité, l'agitation, les troubles de l'attention, un comportement anormal, une hyperactivité psychomotrice et un trouble de l'apprentissage sont principalement observés dans la population pédiatrique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, Troubles du comportement).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le tableau 3 présente un résumé des effets indésirables qui sont apparus en cours de traitement et qui ont été signalés par les patients au cours des études comparatives avec placebo lorsque l'incidence de la réaction était d'au moins 5 % dans le groupe recevant EPIVAL. (La durée maximale du traitement était de 21 jours; la dose maximale chez 83 % des sujets se situait entre 1 000 et 2 500 mg par jour).

Tableau 3. Effets indésirables apparus pendant le traitement au cours des études comparatives avec placebo de courte durée dont l'incidence est \geq 5 % (administration orale)

Système organique/Effet	EPIVAL N = 89 (%)	placebo N = 97 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	22,5	15,5
Vomissements	12,4*	3,1
Diarrhée	10,1	13,4
Douleurs abdominales	9	8,2
Dyspepsie	9	8,2
Constipation	7,9	8,2
Troubles généraux et atteintes au point d'administration		
Douleur	14,6	15,5
Asthénie	10,1	7,2
Lésion, empoisonnement et complications		
Blessure accidentelle	11,2	5,2
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif		
Douleurs dorsales	5,6	6,2
Troubles du système nerveux		
Céphalées	21,3	30,9
Somnolence	19,1	12,4
Étourdissements	12,4	4,1
Tremblements	5,6	6,2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Pharyngite	6,7	9,3
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruptions cutanées	5,6	3,1
* Signification statistique : $p < 0,05$		

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

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

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 EPIVAL.

Résultats sur la reproduction

Chez les patients traités par des produits de valproate, on a signalé de rares cas d'atrophie testiculaire, de diminution du volume de sperme, d'hypogonadisme, de taux réduit de testostérone dans le sang et/ou d'augmentation du taux de prolactine dans le sang. Les données sont insuffisantes pour déterminer l'effet précis du traitement par le valproate sur le développement testiculaire chez les humains (voir 16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement, Fertilité).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- De rares cas de coma ont été signalés chez des patients prenant EPIVAL seul ou en association avec du phénobarbital (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 4).
- 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 d'EPIVAL (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 4).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

EPIVAL 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 4** 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 EPIVAL 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 d'EPIVAL puisque l'oxydation microsomale du cytochrome P450 est une voie métabolique secondaire relativement mineure par comparaison à la glucuronidation et à la β -oxydation.

L'administration concomitante d'EPIVAL 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 qu'EPIVAL 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

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Le **tableau 4** fournit des renseignements sur l'effet possible de plusieurs médicaments d'usage courant sur le comportement pharmacocinétique du valproate, de même que sur l'effet possible du valproate sur le comportement pharmacocinétique et pharmacodynamique de plusieurs médicaments d'usage courant. La liste n'est pas exhaustive et ne pourrait d'ailleurs pas l'être, puisque l'on signale continuellement l'apparition de nouvelles interactions. 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.

- **Risque de lésion hépatique**

L'emploi concomitant de salicylates doit être évité chez les enfants de moins de 3 ans en raison du risque de toxicité hépatique (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Hépatotoxicité, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité grave ou mortelle, et 8.1 Aperçu des effets indésirables, Population pédiatrique).

L'emploi concomitant de valproate et d'un traitement par de multiples anticonvulsivants augmente le risque de lésion hépatique, surtout chez les jeunes enfants (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Hépatotoxicité, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité grave ou mortelle, et 8.1 Aperçu des effets indésirables, Population pédiatrique).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acétaminophène	ÉC	↔ acétaminophène	EPIVAL 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	É	Effet inconnu sur les concentrations médicamenteuses	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).

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique	ÉC	↑ valproate	Une étude portant sur l'administration concomitante d'acide acétylsalicylique à doses antipyrétiques (de 11 à 16 mg/kg) et d'EPIVAL à des enfants (n = 6) a fait état d'une baisse de la liaison aux protéines et d'une inhibition du métabolisme du valproate. La fraction libre de valproate était quatre fois supérieure en présence d'acide acétylsalicylique par comparaison à l'emploi d'EPIVAL 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 % lorsqu'EPIVAL 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 EPIVAL en même temps que des médicaments qui modifient la coagulation (par ex., acide acétylsalicylique et warfarine) (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).
Alcool	T	Aucune interaction pharmacocinétique	EPIVAL peut potentialiser l'effet dépressif de l'alcool sur le SNC. La prise d'alcool n'est pas recommandée pendant le traitement par EPIVAL (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Amitriptyline et nortriptyline	ÉC	En général : ↓ amitriptyline ↓ nortriptyline Rarement : ↑ amitriptyline ↑ nortriptyline	À la suite de l'administration d'une dose unique d'amitriptyline (50 mg) par voie orale à quinze volontaires sains (10 hommes et 5 femmes) recevant déjà EPIVAL (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 %. Des rapports de post-commercialisation portant sur l'utilisation concomitante d'EPIVAL et de l'amitriptyline ont fait état de rares cas d'augmentation des concentrations d'amitriptyline et de nortriptyline. On a rarement associé l'utilisation concomitante d'amitriptyline et d'EPIVAL à une intoxication. Il faut songer à surveiller les concentrations d'amitriptyline chez les patients qui prennent ce médicament en même temps qu'EPIVAL; il

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			faut également songer à réduire la dose d'amitriptyline ou de nortriptyline dans ce cas.
<p>Antiacides</p> <p>La suspension orale d'alumine et de trisilicate de magnésium n'est pas actuellement offerte sur le marché canadien.</p>	ÉC	↔ valproate	Une étude portant sur l'administration concomitante d'EPIVAL (500 mg) et de 160 doses milli-équivalentes (mEq) d'antiacides d'usage courant (62 ml de suspension orale d'aluminium et d'hydroxyde de magnésium, 97 ml de suspension orale d'alumine et de trisilicate de magnésium, ou 42 ml de suspension orale de carbonate de calcium) n'a fait état d'aucun effet sur le degré d'absorption du valproate.
<p>Autres :</p> <p>Antipsychotiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et antidépresseurs tricycliques</p>	T	Effet inconnu sur les concentrations médicamenteuses	Lorsqu'ils sont administrés avec EPIVAL, 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 d'EPIVAL afin de maîtriser l'épilepsie.
<p>Antirétroviraux</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ritonavir - Lopinavir - Zidovudine - Lamivudine 	É, ÉC	<p>↓ valproate</p> <p>↑ zidovudine</p>	<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	ÉC	<p>↑ lorazépam</p> <p>↑ diazépam</p>	EPIVAL peut diminuer le métabolisme d'oxydation par le foie de certaines benzodiazépines, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques (voir Tableau 4. Diazépam et Lorazépam).

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Cannabidiol (CBD)	ÉC	↑ alanine aminotransférase (ALT)	Le cannabidiol à des doses de 10 à 25 mg/kg et le valproate a entraîné des augmentations de l'ALT au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale chez 19 % des patients. Exercer une surveillance appropriée de la fonction hépatique et envisager réduire la dose ou abandonner le traitement en présence d'importantes anomalies des paramètres hépatiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Carbamazépine / Carbamazépine - 10,11-époxyde	ÉC	↓ CBZ ↑ CBZ-E ↓ valproate	L'administration concomitante de carbamazépine et d'EPIVAL peut abaisser les concentrations plasmatiques et la demi-vie du valproate en raison d'une augmentation du métabolisme provoquée par l'activité des enzymes microsomaux hépatiques. La surveillance des concentrations plasmatiques est recommandée lorsqu'on amorce ou interrompt l'administration de l'un ou de l'autre de ces deux médicaments. Les modifications de la concentration plasmatique du métabolite carbamazépine-10,11-époxyde ne peuvent cependant pas être décelées par le dosage plasmatique standard de la carbamazépine. Chez des patients épileptiques, l'administration concomitante d'EPIVAL et de carbamazépine a fait diminuer de 17 % les concentrations plasmatiques de la carbamazépine, tandis qu'elle a fait augmenter de 45 % celles du métabolite carbamazépine - 10,11-époxyde.
Antibiotiques de la famille des carbapénems	É	↓ valproate	Les antibiotiques de la famille des carbapénems (ertapénem, imipénem, méropénem, doripénem) peuvent réduire les concentrations sériques d'acide valproïque et les amener sous le seuil thérapeutique. Cela peut se traduire par la perte de la maîtrise des convulsions chez les patients épileptiques ou une perte d'efficacité chez les patients non épileptiques. Certains cas d'administration en concomitance à des patients épileptiques ont

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			conduit à des crises convulsives perthérapeutiques. L'augmentation de la dose d'acide valproïque peut ne pas suffire pour contrer cette interaction. Si l'administration en concomitance est essentielle, il faut exercer une surveillance quotidienne des concentrations sériques d'acide valproïque. Un traitement de rechange antibactérien ou anticonvulsivant doit être envisagé si les concentrations sériques d'acide valproïque chutent significativement ou si la maîtrise des convulsions diminue (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interaction avec les antibiotiques de la famille des carbapénems).
Chlorpromazine	ÉC	↑ valproate	Dans le cadre d'une étude où des patients schizophrènes prenant déjà EPIVAL (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	É, ÉC	↓ valproate	La cholestyramine peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de valproate lorsque ces deux médicaments sont administrés en concomitance.
Cimétidine ou érythromycine	T	↑ valproate	La cimétidine et/ou érythromycine peut ralentir la clairance d'EPIVAL et augmenter sa demi-vie en modifiant le métabolisme de ce dernier. Chez les patients qui reçoivent EPIVAL, on doit surveiller les concentrations plasmatiques d'acide valproïque lorsqu'on entreprend ou interrompt le traitement par la cimétidine ou qu'on en augmente ou diminue la posologie. La dose d'EPIVAL doit être ajustée en conséquence.
Clonazépan	T	Aucune interaction pharmacocinétique	L'administration concomitante d'EPIVAL et de clonazépan 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

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			concurrentement EPIVAL 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 d'EPIVAL (1 500 mg/jour) et de diazépam (10 mg) à des volontaires sains (n = 6) a augmenté la fraction libre de diazépam de 90 %. La clairance plasmatique et le volume de distribution du diazépam libre ont diminué de 25 et de 20 %, respectivement, en présence de valproate. L'ajout du valproate n'a pas influé sur la demi-vie d'élimination du diazépam.
Éthosuximide	ÉC	↑ éthosuximide	Le valproate inhibe le métabolisme de l'éthosuximide. L'administration concomitante d'une dose unique de 500 mg d'éthosuximide et d'EPIVAL (800 à 1 600 mg/jour) à des volontaires sains (n = 6) a prolongé de 25 % la demi-vie d'élimination de l'éthosuximide et a diminué de 15 % sa clairance totale, par comparaison à l'emploi de l'éthosuximide seul. On doit vérifier la survenue de modifications dans les concentrations plasmatiques du valproate et de l'éthosuximide chez les patients recevant ces deux médicaments, surtout s'ils les prennent en concomitance avec d'autres anticonvulsivants.
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 diminution de l'efficacité du valproate. Les prescripteurs doivent surveiller la réponse clinique (maîtrise de l'épilepsie ou maîtrise de l'humeur) à l'ajout ou à l'arrêt d'un traitement par des produits contenant des œstrogènes. Il faut envisager de surveiller le taux plasmatique de valproate. Le valproate n'a habituellement aucun effet d'induction enzymatique; par conséquent, le valproate ne réduit pas l'efficacité des œstroprogestatifs chez les femmes utilisant la contraception hormonale.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			Selon les données limitées disponibles dans la littérature clinique, une augmentation de la clairance du valproate d'environ 20 % a été rapportée chez certaines patientes traitées en concomitance par du valproate et des produits contenant des œstrogènes; cela peut entraîner une diminution du taux sérique de valproate. On a observé une variabilité interindividuelle. Les données sont insuffisantes pour établir une relation pharmacocinétique-pharmacodynamique robuste résultant de cette interaction pharmacocinétique.
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 EPIVAL, la concentration maximale moyenne du valproate a augmenté de 35 % (de 86 à 115 mcg/mL) par comparaison à EPIVAL 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 d'EPIVAL L'emploi concomitant de felbamate et d'EPIVAL peut nécessiter des doses plus faibles de valproate.
Halopéridol	ÉC	↔ valproate	Dans le cadre d'une étude où des patients schizophrènes prenant déjà EPIVAL (200 mg 2 f.p.j*) ont reçu de 6 à 10 mg/jour d'halopéridol, aucune modification significative des concentrations plasmatiques minimales du valproate n'a été signalée.
Lamotrigine	ÉC	↑ lamotrigine	<u>Effet du valproate sur la lamotrigine :</u> On a évalué l'effet d'EPIVAL 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 d'EPIVAL (une dose toutes les huit heures, la première dose d'EPIVAL ayant été administrée une heure

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>avant la dose de lamotrigine). L'administration d'EPIVAL a réduit de 21 % la clairance totale de la lamotrigine et a fait passer la demi-vie d'élimination plasmatique de 37,4 heures à 48,3 heures ($p < 0,005$). La clairance rénale de la lamotrigine est demeurée inchangée. Dans une étude de la lamotrigine à l'état d'équilibre chez dix sujets volontaires en bonne santé, la demi-vie d'élimination de la lamotrigine est passée de 26 à 70 heures (augmentation de 165 %) lorsque le médicament était administré en concomitance avec EPIVAL.</p> <p>Dans le cadre d'une étude menée chez 16 patients épileptiques, EPIVAL 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 EPIVAL 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 d'EPIVAL chez un patient recevant de la lamotrigine en concomitance avec un antiépileptique inducteur d'enzymes, les concentrations plasmatiques de la lamotrigine risquent de diminuer. On doit surveiller de près l'état des patients recevant une polythérapie antiépileptique si l'on ajoute un médicament à leur traitement, ou si l'on cesse l'administration ou que l'on modifie la dose d'un médicament.</p> <p>On a fait état de réactions cutanées graves (notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante toxique) lors de</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
	ÉC, T		<p>l'administration concomitante de lamotrigine et d'EPIVAL.</p> <p><u>Effet de la lamotrigine sur le valproate :</u></p> <p>L'étude de la littérature offre des résultats inconstants (réduction, stabilisation ou légère augmentation des concentrations de valproate).</p>
Lithium	ÉC	↔ lithium	<p>Dans le cadre d'une étude croisée de doses multiples, comparative avec placebo, à double insu portant sur seize volontaires sains de sexe masculin, les paramètres pharmacocinétiques du lithium n'ont pas été modifiés par la présence ou l'absence du valproate. La présence de lithium a toutefois entraîné une augmentation de 11 à 12 % de l'ASC et de la C_{max} du valproate. Le T_{max}, pour sa part, était réduit. Bien que ces modifications soient statistiquement significatives, on ne croit pas qu'elles aient d'importance sur le plan clinique.</p> <p>L'administration concomitante d'EPIVAL (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 d'EPIVAL (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>
Méfloquine	C	↓ valproate	<p>L'administration concomitante de méfloquine avec EPIVAL peut réduire les concentrations plasmatiques de valproate, ce qui peut entraîner une augmentation de la fréquence des crises épileptiques. Par conséquent, la dose d'EPIVAL pourrait devoir être ajustée.</p>
Métamizole Non commercialisé au	É, T	↓ valproate	<p>Lorsque la métamizole est administrée en concomitance, les concentrations sériques de valproate pourraient être réduites, réduisant potentiellement par le fait même l'efficacité</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Canada actuellement			clinique du valproate. Les prescripteurs devraient effectuer un suivi de la réponse clinique (contrôle des crises ou contrôle de l'humeur) et considérer surveiller les concentrations sériques de valproate et ajuster la dose, comme il se doit.
Méthotrexate	C	↓ valproate	Certains rapports de cas décrivent une importante réduction des taux sériques de valproate après l'administration de méthotrexate, avec survenue de crises convulsives. Les prescripteurs devraient surveiller la réponse clinique (contrôle des crises ou contrôle de l'humeur) et considérer surveiller les taux sériques de valproate comme il se doit.
Nimodipine	ÉC	↑ nimodipine	Le traitement concomitant par la nimodipine et l'acide valproïque peut faire augmenter la concentration plasmatique de nimodipine de 50 %.
Olanzapine	ÉC	↓ olanzapine	Le valproate peut causer une diminution de la concentration plasmatique d'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 _{max} 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 abaisseraient de façon significative les concentrations plasmatiques de ces préparations d'hormones stéroïdes, ce qui donnerait lieu à une ovulation. Il est cependant

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>possible que d'autres mécanismes sans lien avec l'induction enzymatique soient responsables de l'échec de la contraception orale. EPIVAL n'entraînant pas de forte induction enzymatique, on ne s'attend pas qu'il soit responsable d'une diminution des concentrations d'hormones stéroïdes. Néanmoins, les données cliniques portant sur l'interaction entre EPIVAL et les contraceptifs oraux sont rares.</p> <p>L'administration d'une dose unique d'éthinylœstradiol (50 mcg)/lévonorgestrel (250 mcg) à six femmes recevant EPIVAL (200 mg 2 f.p.j.*) depuis deux mois n'a laissé entrevoir aucune interaction pharmacocinétique.</p>
Phénobarbital	ÉC	↑ phénobarbital ↓ valproate	<p>Le phénobarbital augmente le métabolisme de l'acide valproïque et, par là, augmente les taux de métabolites de l'acide valproïque. Par conséquent, il faut surveiller attentivement les signes et symptômes d'hyperammoniémie chez les patients traités par ce médicament.</p> <p>On a montré que le valproate inhibe le métabolisme du phénobarbital. Chez des sujets sains (n = 6), l'administration concomitante d'EPIVAL (250 mg 2 f.p.j.* pendant 14 jours) et de phénobarbital (dose unique de 60 mg) a prolongé la demi-vie du phénobarbital de 50 % et fait chuter sa clairance plasmatique de 30 %. En présence de valproate, la fraction du phénobarbital excrétée sous forme inchangée a augmenté de 50 %.</p> <p>Ce phénomène peut provoquer une grave dépression du SNC, avec ou sans augmentation significative des concentrations 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</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			au besoin.
Phénytoïne	ÉC	↑ phénytoïne	<p>La phénytoïne augmente le métabolisme de l'acide valproïque et, par là, augmente les taux de métabolites de l'acide valproïque. Par conséquent, il faut surveiller attentivement les signes et symptômes d'hyperammoniémie chez les patients traités par ce médicament.</p> <p>Le valproate déplace la phénytoïne de ses sites de liaison à l'albumine plasmatique et en inhibe le métabolisme hépatique. L'administration concomitante d'EPIVAL (400 mg 3 f.p.j.*) et de phénytoïne (250 mg) à des volontaires sains (n = 7) a augmenté la fraction libre de phénytoïne de 60 %. La clairance plasmatique totale et le volume apparent de distribution de la phénytoïne ont augmenté de 30 % en présence de valproate. La clairance et le volume apparent de distribution de la phénytoïne libre ont tous deux diminué de 25 %.</p> <p>On a signalé des cas de crises convulsives perthérapeutiques chez des patients épileptiques recevant l'association EPIVAL et phénytoïne. Il y a donc lieu d'ajuster la posologie de la phénytoïne selon l'état clinique du patient.</p>
Médicaments conjugués par le pivalate	É, ÉC, T	↓ carnitine	<p>L'administration concomitante de valproate et de médicaments conjugués par le pivalate qui réduisent les taux de carnitine (comme adéfovir dipivoxil) peut déclencher la survenue d'hypocarnitinémie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme : Patients à risque d'hypocarnitinémie). L'administration concomitante de ces médicaments avec le valproate n'est pas recommandée. Les patients chez qui la coadministration ne peut être évitée doivent être étroitement surveillés pour tout signe et symptôme d'hypocarnitinémie.</p>
Primidone	T	↑ phénobarbital	<p>La primidone est transformée en un barbiturique (phénobarbital). Ainsi, en présence d'EPIVAL, elle peut causer une interaction semblable ou identique à celle du</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			phénobarbital.
Propofol	É, ÉC	↑ propofol	Le valproate 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 du valproate. La dose normale de propofol peut être excessive pour les patients recevant du valproate par voie orale et peut entraîner des complications ou retarder la récupération après l'anesthésie associée au traitement par les électrochocs.
Quétiapine	É, T	Effet inconnu sur les concentrations médicamenteuses	L'administration concomitante de valproate et de quétiapine peut augmenter le risque de neutropénie/leucopénie.
Rifampine	ÉC	↓ valproate	Dans le cadre d'une étude où les patients ont reçu une dose unique d'EPIVAL (7 mg/kg) 36 heures après un traitement comportant la prise de rifampine durant cinq soirs (600 mg/jour), la clairance orale du valproate a augmenté de 40 %. L'emploi concomitant de rifampine et d'EPIVAL peut nécessiter un ajustement de la posologie du valproate.
Rufinamide	É, ÉC	↑ rufinamide	Le valproate peut entraîner une augmentation liée à la dose de la concentration plasmatique de rufinamide. Cette augmentation est dépendante de la concentration de valproate. 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	Il semble que les ISRS inhibent le métabolisme d'EPIVAL, 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 EPIVAL. On ignore la portée clinique de ce déplacement.
Topiramate	ÉC	Effet inconnu	<u>Hyperammoniémie</u>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<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 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 d'EPIVAL et de topiramate a également été associé à de l'hypothermie chez des patients qui avaient bien toléré chaque médicament en monothérapie. Il faut mesurer le taux d'ammoniaque dans le sang des patients chez qui on a signalé la survenue d'hypothermie (voir 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 EPIVAL chez les patients recevant des anticoagulants.</p> <p>Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre EPIVAL 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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Le fait de prendre EPIVAL en même temps que des aliments ne devrait pas causer de problème clinique dans le traitement de patients épileptiques (voir 4.4 Administration).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

On a signalé que l'administration d'EPIVAL pouvait modifier le résultat des épreuves de la fonction thyroïdienne, mais on ne connaît pas l'importance clinique de ce phénomène (voir 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

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

10.2 Pharmacodynamie

Aucune corrélation nette n'a encore été établie entre la dose quotidienne, la concentration plasmatique et l'effet thérapeutique. Dans l'épilepsie, la concentration plasmatique thérapeutique se situe probablement entre 50 et 100 mcg/mL (de 350 à 700 micromole/L) de valproate total, mais des concentrations plasmatiques inférieures ou supérieures à cet intervalle se sont montrées efficaces chez certains patients (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Au cours des études cliniques comparatives avec placebo portant sur la manie aiguë, 79 % des patients ont reçu le produit jusqu'à l'obtention de concentrations plasmatiques s'échelonnant entre 50 et 125 mcg/mL. La liaison du valproate aux protéines plasmatiques est un phénomène saturable et atteint un taux de 90 % à une concentration plasmatique de 50 mcg/mL et de 82 % à une concentration plasmatique de 125 mcg/mL.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 - Résumé des paramètres pharmacocinétique d'EPIVAL chez des sujets en bonne santé et à jeun

Dose unique moyenne	Posologie	n	Valeur moyenne (ÉT) des paramètres pharmacocinétiques					
			C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)	t _½ (h)	ASC ₄ (mg•h/L)	CL (1/h)	V _d (L)
EPIVAL	2 x 500 mg 1 f.p.j.	28	93,9 (11,7)	4,0 (1,2)	15,2 (5,3)	1818 (345)	--	--

Absorption :

Les pics plasmatiques d'acide valproïque surviennent en trois à quatre heures. L'absorption est légèrement retardée lorsque le médicament est administré aux repas, mais l'absorption totale n'est

pas touchée.

Distribution :

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

- **Liaison aux protéines**

La liaison du valproate aux protéines plasmatiques varie selon la concentration, et la fraction libre augmente d'environ 10 % à 40 mcg/mL à 18,5 % à 130 mcg/mL. La liaison du valproate aux protéines est réduite chez les personnes âgées, les patients atteints d'affections hépatiques chroniques, d'insuffisance rénale ou d'hyperlipidémie et en présence de certains médicaments (par ex., l'acide acétylsalicylique). Par ailleurs, il se peut que le valproate déplace certains médicaments liés aux protéines (par ex., phénytoïne, carbamazépine, warfarine et tolbutamide) (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES pour plus de renseignements sur les interactions pharmacocinétiques du valproate avec d'autres médicaments).

- **Distribution dans le SNC**

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

Métabolisme :

Le valproate est métabolisé presque entièrement par le foie. Chez le patient adulte recevant le valproate en monothérapie, de 30 à 50 % de la dose administrée se retrouve dans l'urine sous forme de composé glucuroconjugué. L'autre principale voie métabolique est la bêta-oxydation mitochondriale; typiquement plus de 40 % de la dose est métabolisée par cette voie. Habituellement, moins de 15 à 20 % de la dose est éliminé par d'autres mécanismes oxydatifs. Moins de 3 % de la dose administrée est 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 m² et de 11 L/1,73 m², respectivement. La clairance plasmatique et le volume de distribution moyens du valproate libre sont de 4,6 L/h/1,73 m² et de 92 L/1,73 m², respectivement. Ces estimations s'appliquent surtout aux patients qui ne prennent pas de médicaments ayant un effet sur les enzymes hépatiques. Par exemple, le valproate sera éliminé plus rapidement chez les patients qui prennent des médicaments antiépileptiques inducteurs d'enzymes (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital). En raison de ces modifications de la clairance de l'acide valproïque, la surveillance des concentrations du valproate et des médicaments pris en concomitance doit être plus étroite au moment de l'ajout ou du retrait de médicaments inducteurs d'enzymes.

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

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

Populations et états pathologiques particuliers :

- **Nouveau-nés et nourrissons :** Au cours des deux premiers mois de vie, les nourrissons ont une capacité nettement plus faible que les enfants et les adultes à éliminer le valproate, à cause de la clairance réduite (peut-être en raison de l'apparition tardive de la glucuronosyltransférase et d'autres systèmes enzymatiques participant à l'élimination du valproate) ainsi que de l'augmentation du volume de distribution (partiellement attribuable à la diminution de la liaison aux protéines plasmatiques). Par exemple, une étude montre que, chez les nouveau-nés de moins de dix jours, la demi-vie est de 10 à 67 heures, comparativement à 7 à 13 heures chez les nourrissons de plus de deux mois.
- **Enfants :** Les patients âgés de trois mois à dix ans ont une clairance de 50 % plus élevée que celle des adultes en fonction du poids (c'est-à-dire en mL/min/kg. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques des enfants de plus de dix ans sont semblables à ceux des adultes.
- **Personnes âgées :** Il a été montré que la capacité des personnes âgées (de 68 à 89 ans) à éliminer le valproate est plus faible que celle des jeunes adultes (de 22 à 26 ans). La clairance intrinsèque est réduite de 39 %, tandis que la fraction libre augmente de 44 % (voir 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 $1,73$ m², 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 :** Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité grave ou mortelle pour des renseignements concernant le dysfonctionnement hépatique et les décès qui y sont associés.
- **Insuffisance rénale :** Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Insuffisance rénale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver EPIVAL entre 15 et 25 °C. Protéger de la lumière.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

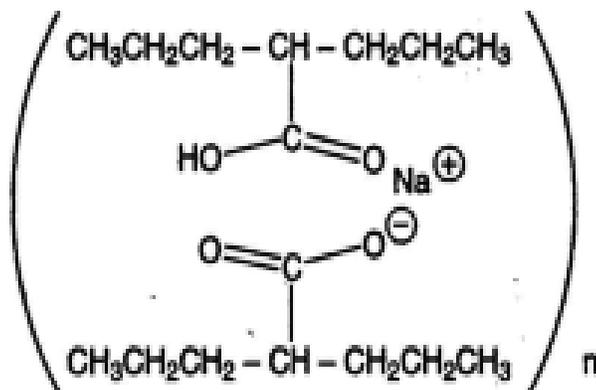
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	divalproex de sodium
Noms de l'USAN :	INN : valproate semisodium BAN : semisodium valproate
Nom chimique :	Propyle-2 pentanoate de sodium • acide propyle-2 pentanoïque
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$(C_{16}H_{31}NaO_4)_n$ (310.14) _n

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

Dans les voies gastrointestinales, le divalproex de sodium se dissocie de l'ion de valproate.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Au cours d'une étude croisée de 24 semaines, on a comparé l'innocuité et l'efficacité d'une préparation à libération prolongée de divalproex de sodium (EPIVAL ER) administrée une fois par jour à des doses égales d'une préparation à libération prolongée de divalproex de sodium (EPIVAL) administrée deux ou trois fois par jour dans le traitement de patients épileptiques adolescents et adultes souffrant de crises généralisées. Le taux de maîtrise des crises ne différait pas significativement d'un traitement à l'autre. EPIVAL a maîtrisé les crises chez 41 des 43 patients (95,3 %), et EPIVAL ER chez 40 des 43 patients (93 %). Ces résultats ne semblent pas très différents du point de vue clinique par rapport au taux de maîtrise général des crises estimé au cours de l'année ayant précédé le début de l'étude, lorsque 40 des 44 patients (90,9 %) prenant EPIVAL ont indiqué que les crises avaient été maîtrisées.

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 CO₂ et l'administration de pentylènetétrazole, de cobalt, de bémégride, de bicuculline et de L-glutamate. L'acide valproïque maîtrise également de nombreuses formes de crises audiogènes et photogéniques.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Toxicité subaiguë et chronique**

Des études de toxicité subaiguë et chronique 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.

Génotoxicité :

- **Mutagénicité**

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.

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/m²). Quant aux animaux du groupe témoin, on a ajouté de l'huile de maïs à leur alimentation. On a observé comme principal résultat une augmentation de la fréquence des dermatofibrosarcomes chez les mâles recevant des doses élevées : deux de ces néoplasmes se sont formés dans le groupe recevant de faibles doses, cinq, dans le groupe recevant des doses élevées et aucun, dans le groupe témoin. Le fibrosarcome est relativement rare chez le rat, sa fréquence étant habituellement inférieure à 3 %.

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

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

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.

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 auditif 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^e et 3^e générations, quoique ceux-ci étaient moins prononcés dans la 3^e 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 adultes, montrent une réduction de la spermatogenèse et une atrophie testiculaire à des doses orales d'acide valproïque de 400 mg/kg/jour ou plus chez le rat (plus ou moins équivalentes ou supérieures à la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m²) et de 150 mg/kg/jour ou plus chez le chien (environ 1,4 fois ou plus la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m²). Le premier volet des études de fertilité chez le rat a révélé que l'administration de doses allant jusqu'à 350 mg/kg/jour (plus ou moins égale à la dose quotidienne maximale chez l'humain exprimée en mg/m²) pendant 60 jours n'avait aucun effet sur la fertilité.

Chez les jeunes rats, on n'a observé une réduction du poids des testicules uniquement aux doses dépassant la dose maximale tolérée (de 240 mg/kg/jour par la voie intrapéritonéale ou intraveineuse) sans aucun changement histopathologique associé. On n'a remarqué aucun effet sur les organes reproducteurs mâles aux doses tolérées (jusqu'à 90 mg/kg/jour). Les données sont insuffisantes pour déterminer l'effet du valproate sur le développement testiculaire chez l'humain (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Résultats sur la reproduction).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrEPIVAL®

Comprimés à libération prolongée de divalproex de sodium

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **EPIVAL** 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 d'**EPIVAL**.

Mises en garde et précautions importantes

Grossesse, anomalies congénitales et troubles du développement : EPIVAL peut causer des anomalies congénitales et des problèmes du développement physique ou mental chez votre enfant si ce médicament est pris pendant la grossesse, ou au moment de la conception par la mère ou le père. Ces anomalies et ces problèmes peuvent sérieusement affecter votre enfant et entraîner des incapacités qui peuvent s'avérer sévères.

- **Si vous êtes une femme en âge de procréer :** Votre professionnel de la santé pourrait exiger que vous subissiez un test de grossesse avant d'entamer un traitement par EPIVAL pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par EPIVAL. 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 EPIVAL;
 - Pendant que vous prenez EPIVAL;
 - Pendant au moins un mois après avoir cessé de prendre EPIVAL.

Ne prenez EPIVAL pendant la grossesse que si vous et votre professionnel de la santé avez discuté des risques et pris la décision de prendre le traitement. EPIVAL ne peut être pris que si les autres traitements sont inefficaces et si vous rencontrez les conditions du Programme de prévention des grossesses. Si vous tombez enceinte pendant votre traitement par EPIVAL, avisez votre professionnel de la santé **sans tarder**.

Si vous êtes un parent ou si vous vous occupez d'une fillette qui prend EPIVAL, avisez votre professionnel de la santé dès que votre fillette a ses premières règles.

Registre des grossesses : Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par EPIVAL, parlez à votre professionnel de la santé 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.epival.ca.

- **Si vous êtes un homme présentant un potentiel reproductif** : Vous et votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace si vous prenez EPIVAL. Dès que vous prévoyez de concevoir un enfant et avant d'interrompre votre méthode de contraception, communiquez avec votre professionnel de santé afin d'envisager d'autres alternatives de traitement au EPIVAL. Vous devez arrêter de prendre EPIVAL et attendre au moins 3 mois après l'arrêt du traitement pour concevoir un enfant. Ne faites PAS de don de sperme pendant le traitement par EPIVAL et pendant au moins les 3 mois suivant l'arrêt du traitement. Si vous prenez EPIVAL et que votre partenaire tombe enceinte, avisez avec votre professionnel de santé **sans tarder**.

Insuffisance hépatique : Des cas d'insuffisance hépatique mortelle sont survenus chez des patients recevant EPIVAL. La plupart du temps, ces cas se sont produits dans les six premiers mois du traitement par EPIVAL. 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 (incluant les troubles mitochondriaux)
- souffrez d'épilepsie grave accompagnée de déficience intellectuelle
- souffrez d'une maladie cérébrale

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 EPIVAL. 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 EPIVAL 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 EPIVAL. Certains cas sont apparus peu de temps après le début du traitement par EPIVAL, 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 EPIVAL est-il utilisé?

EPIVAL est utilisé pour:

- maîtriser l'épilepsie **chez les adultes et les enfants** en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments;
- traiter vos symptômes de manie associés au trouble bipolaire **chez les adultes**, comme l'agressivité, l'agitation, l'impulsivité ou l'humeur excessive.

Comment EPIVAL agit-il?

EPIVAL 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, EPIVAL aide à contrôler l'épilepsie et stabiliser l'humeur.

Quels sont les ingrédients dans EPIVAL?

Ingrédients médicinaux : L'acide valproïque (sous forme de divalproex de sodium).

Ingrédients non médicinaux :

monoglycérides diacétylés, AD&C rouge no. 40 (uniquement pour le comprimé à 125 mg), AD&C jaune no. 6 (uniquement pour le comprimé à 250 mg), AD&C bleu no. 2 et D&C rouge no. 30 (uniquement pour le comprimé à 500 mg), phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, povidone, amidon prégélatinisé (contient de l'amidon de maïs), dioxyde de silicium, talc, dioxyde de titane et vanilline.

EPIVAL est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée, 125 mg, 250 mg et 500 mg d'acide valproïque (sous forme de divalproex de sodium).

Ne prenez pas EPIVAL si :

- vous êtes allergique au divalproex de sodium ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition d'EPIVAL
- vous êtes enceinte ou si croyez que vous pourriez être enceinte, sauf si votre professionnel de la santé détermine qu'aucune autre option de traitement n'est efficace pour traiter votre épilepsie. Vous et votre professionnel de la santé devez discuter des risques et décider que le EPIVAL vous est indiqué. Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas prendre EPIVAL pour traiter un trouble bipolaire.
- vous êtes une fille ou une femme en âge de procréer, sauf si vous rencontrez toutes les conditions du **Programme de prévention de la grossesse**, que vous expliquera votre professionnel de la santé.
- 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 EPIVAL
- 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 souffrez d'une déficience innée en carnitine qui n'est pas traitée
- 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 EPIVAL, 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;
- planifiez une grossesse;
- planifiez père d'un enfant;

- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Vous devez voir avec votre professionnel de la santé si vous devez prendre EPIVAL ou allaiter; vous ne pouvez pas faire les deux. N'allaiter pas pendant un mois après l'arrêt du traitement par EPIVAL;
- vous avez une maladie rénale ou des troubles rénaux;
- vous êtes atteint du virus d'immunosuffisance humaine (VIH) ou du cytomégalovirus (CMV);
- vous avez des antécédents de troubles musculaires (y compris déficit en carnitine palmitoyltransférase II);
- votre apport en carnitine (retrouvé dans la viande et les produits laitiers) est faible, surtout chez les enfants;
- vous avez une déficience innée en carnitine et vous prenez un supplément de carnitine à cet égard;
- vous présentez d'autres affections, notamment des antécédents de coma inexpliqué, 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 :

Lorsqu'on vous prescrira EPIVAL:

- votre professionnel de la santé vous remettra le guide du patient;
- une carte du patient vous sera remise par la pharmacie à chaque renouvellement d'EPIVAL.

Assurez-vous de bien comprendre ces documents.

Fertilité :

Chez la femme : Si vous êtes une femme et que vous prenez EPIVAL, 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 : EPIVAL peut affecter la fertilité masculine pendant le traitement. EPIVAL 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 EPIVAL.

Si vous souhaitez fonder une famille, parlez-en avec votre professionnel de la santé. Ne cessez pas de prendre EPIVAL sauf si c'est votre professionnel de la santé qui vous le recommande.

Surveillance et prises de sang : Votre professionnel de la santé devrait faire des prises de sang avant d'entamer le traitement par EPIVAL et tout au long du traitement par la suite. Ces épreuves pourraient servir 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 d'EPIVAL) dans votre organisme
- la quantité d'autres médicaments que vous prenez dans votre organisme
- les taux de sucre dans votre sang (glycémie)
- les taux d'ammoniac dans votre sang

Votre professionnel de la santé surveillera votre réponse à EPIVAL sur une base régulière. Si vous commencez à avoir plus de crises ou si vos crises s'aggravent, informez-en votre professionnel de la santé 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 professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital sans tarder. EPIVAL 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 : EPIVAL 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 EPIVAL 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 EPIVAL :

- **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 EPIVAL;**
- 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 à la warfarine, le dicoumarol;
- l'acide acétylsalicylique (aspirine); surtout si votre enfant est âgé de moins de 3 ans, EPIVAL ne doit pas être administré en concomitance avec l'acide acétylsalicylique;
- 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;
- la métamizole, médicament utilisé pour traiter la douleur et la fièvre; dont l'emploi chez les humains n'est pas autorisé au Canada;
- le méthotrexate (médicament utilisé pour traiter le cancer et les maladies inflammatoires);
- certains médicaments qui contiennent de la pivalate (p.ex. adéfovir dipivoxil);
- 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;
- le cannabidiol (CBD).

Comment prendre EPIVAL :

- Le traitement par EPIVAL ne doit être instauré et supervisé que par un professionnel de la santé spécialisé dans le traitement de l'épilepsie ou de la manie (trouble bipolaire).
- Il est important que vous respectiez le calendrier de vos visites chez le médecin.
- Prenez EPIVAL exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit; ne changez pas votre dose à moins que votre professionnel de la santé vous dise de le faire.
- Ne cessez pas de prendre EPIVAL de façon abrupte, car cela peut augmenter le nombre et de la gravité des convulsions que vous avez.
- EPIVAL peut être pris avec ou sans aliments.
- Avalez les comprimés entiers, ne pas mâcher.

Dose habituelle :

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

EPIVAL n'est pas pour le traitement des symptômes de manie chez les moins de 18 ans.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'EPIVAL, 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 EPIVAL?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous ou votre enfant pourriez ressentir lorsque vous prenez EPIVAL. 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

Autres effets secondaires observés chez les enfants :

Comparativement aux adultes, certains des effets secondaires d'EPIVAL surviennent plus souvent et/ou affectent plus sérieusement les enfants que les adultes. Ceux-ci comprennent, notamment : lésions hépatiques, inflammation du pancréas (pancréatite), agressivité, agitation, trouble de l'attention, comportement anormal, hyperactivité et troubles d'apprentissage.

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	
FRÉQUENT			
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	
PEU FRÉQUENT			
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) :			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	
fatigue, vomissements, démarche anormale, irritabilité extrême, comportement combatif/étrange, ne pas vouloir de manger de la viande ou des aliments riches en protéines			
Hypothermie (faible température corporelle) : frissons, dysarthrie ou altération de l'articulation, respiration lente et superficielle, faible pouls, faible niveau d'énergie, confusion ou perte de mémoire		X	
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			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	
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			
Pensées suicidaires ou envie de se faire du mal			X
Thrombocytopenie (faible numération de plaquettes) : ecchymoses ou saignement plus long que d'habitude lorsque vous vous blessez, fatigue et faiblesse		X	
RARE			
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	
Syndrome de Fanconi (les reins ne fonctionnent pas bien permettant à des substances essentielles d'être éliminées dans l'urine) : passer beaucoup d'urine, avoir soif, douleur osseuse, faiblesse			X
Rhabdomyolyse (détérioration de muscles endommagés) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine rouge-brunâtre (couleur du thé)			X
FRÉQUENCE INCONNUE			

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	
Hypocarnitinémie (faibles taux de carnitine dans le sang et/ou les tissus) : fatigue, faiblesse et douleur musculaires	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 :

Conservez vos comprimés EPIVAL entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'EPIVAL :

- 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://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant 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 2024, JN 25.