

## MENTIONS LEGALES COMPLETES CUMULEES

**DEPAKINE / DEPAKINE CHRONO**  
**Valproate de sodium / Valproate de sodium et acide valproïque**

**MICROPAKINE L.P.**  
**Valproate de sodium, acide valproïque**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

### DENOMINATIONS

DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable.  
DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop.  
DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant.  
DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant.  
DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée.  
DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie I.V.

MICROPAKINE L.P. 100 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose  
MICROPAKINE L.P. 250 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose  
MICROPAKINE L.P. 500 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose  
MICROPAKINE L.P. 750 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose  
MICROPAKINE L.P. 1000 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable :

Valproate de sodium ..... 20,00 g  
Pour 100 ml.  
1 ml de solution correspond à 200 mg de valproate de sodium.

Excipients : Urée, solution d'hydroxyde de sodium à 30 %, eau purifiée.

#### DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop :

Valproate de sodium ..... 57,64 mg  
Pour 1 ml.

Excipients : Saccharose, solution de sorbitol à 70 %, glycérol, arôme artificiel cerise, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium, eau purifiée, parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle.

#### DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant :

Valproate de sodium ..... 200 mg  
Pour un comprimé gastro-résistant.

Excipients : Povidone K90, silicate de calcium, talc, stéarate de magnésium, povidone K30, macrogol 400, amidon de maïs, dioxyde de titane, acétophtalate de cellulose, phtalate d'éthyle.

DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant :

Valproate de sodium ..... 500 mg  
Pour un comprimé gastro-résistant.

Excipients : Povidone K90, silicate de calcium, talc, stéarate de magnésium, povidone K30, macrogol 400, amidon de maïs, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, acétophtalate de cellulose, phtalate d'éthyle.

DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée :

Valproate de sodium ..... 333 mg  
Acide valproïque .....145 mg  
Quantité correspondant à valproate de sodium .....500 mg  
Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipients : Ethylcellulose, hypromellose, silice colloïdale anhydre, silice colloïdale hydratée, saccharine sodique, macrogol 6000, dispersion de polyacrylate à 30% (Eudragit 30 D), talc, dioxyde de titane.

DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie I.V. :

valproate de sodium ..... 400 mg.  
Pour un flacon de poudre.

Excipient : eau pour préparations injectables

MICROPAKINE L.P. 100 mg :

Valproate de sodium : 100 mg, sous forme de valproate de sodium 66,66 mg et d'acide valproïque 29,03 mg, pour un sachet-dose.

MICROPAKINE L.P. 250 mg :

Valproate de sodium : 250 mg, sous forme de valproate de sodium 166,76 mg et d'acide valproïque 72,61 mg, pour un sachet-dose.

MICROPAKINE L.P. 500 mg :

Valproate de sodium : 500 mg, sous forme de valproate de sodium 333,30 mg et d'acide valproïque 145,14 mg, pour un sachet-dose.

MICROPAKINE L.P. 750 mg :

Valproate de sodium : 750 mg, sous forme de valproate de sodium 500,06 mg et d'acide valproïque 217,75 mg, pour un sachet-dose.

MICROPAKINE L.P. 1000 mg :

Valproate de sodium : 1000 mg, sous forme de valproate de sodium 666,60 mg et d'acide valproïque 290,27 mg, pour un sachet-dose.

*Excipients communs :*

Paraffine solide, dibéhénate de glycérol, silice colloïdale hydratée.

## FORME PHARMACEUTIQUE

- Solution buvable.
- Sirop.
- Comprimé gastro-résistant.
- Comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
- Préparation injectable pour voie I.V
- Granulés à libération prolongée en sachet-dose.

## DONNEES CLINIQUES

### Indications communes aux spécialités Dépakine/Dépakine Chrono / Micropakine LP (excepté Dépakine injectable):

#### Chez l'adulte et chez l'enfant :

Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :

- traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques et syndrome de Lennox-Gastaut.
- traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

### Indication complémentaire spécifique pour Dépakine Solution buvable, Sirop et Comprimés gastro-résistants (200mg et 500mg) et gamme Micropakine LP :

Prévention de la récurrence de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles, présentant les critères de convulsions fébriles compliquées, en absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines.

**Indication de Dépakine injectable :** Traitement temporaire des épilepsies de l'adulte et de l'enfant, en relais de la forme orale lorsque celle-ci est temporairement inutilisable.

### Posologie et mode d'administration :

#### Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes

Le traitement par DEPAKINE/MICROPAKINE doit être débuté et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie. Le traitement doit être instauré uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements (voir rubriques 4.4 et 4.6) et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement. DEPAKINE/MICROPAKINE doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace.

#### **Solution buvable :**

Parmi les formes pharmaceutiques orales, les formes sirop, solution buvable et granulés LP sont particulièrement adaptées à l'administration chez les enfants de moins de 11 ans.

La dose journalière peut être répartie en 2 prises minimum.

#### **Posologie :**

Posologie moyenne par 24 heures :

- nourrissons et enfants : 30 mg par kg (les formes sirop ou solution buvable ou granulés à libération prolongée seront de préférence utilisées),
- adolescents et adultes : 20 à 30 mg par kg (les formes comprimé ou comprimé chrono ou granulés à libération prolongée seront de préférence utilisées).

La prescription doit s'effectuer exclusivement en milligrammes.

Le flacon de solution buvable est accompagné d'une seringue pour administration orale. Les traits de graduation indiquent les doses exprimées en milligrammes (100 - 200 - 300 - 400 mg).

#### **Mode d'administration :**

Voie orale.

***Administrer la solution buvable uniquement avec la seringue pour administration orale (piston mauve) présente dans la boîte.***

La dose quotidienne est à administrer de préférence au cours des repas :

- en 2 prises chez les patients de moins de 1 an,
- en 3 prises chez les patients de plus de 1 an.

La solution sera absorbée après dilution dans un peu de boisson non gazeuse.

#### **Sirop :**

Parmi les formes pharmaceutiques orales, les formes sirop, solution buvable et granulés LP sont particulièrement adaptées à l'administration chez les enfants de moins de 11 ans.

La dose journalière peut être répartie en 2 prises minimum.

#### **Posologie :**

Posologie moyenne par 24 heures :

- nourrissons et enfants : 30 mg par kg (les formes sirop ou solution buvable ou granulés à libération prolongée seront de préférence utilisées),
- adolescents et adultes : 20 à 30 mg par kg (les formes comprimé ou comprimé chrono ou granulés à libération prolongée seront de préférence utilisées).

La prescription s'effectue en milligrammes.

Le flacon de sirop est accompagné d'une seringue pour administration orale qui s'introduit dans le bouchon adaptateur.

#### **Mode d'administration :**

Voie orale.

***Administrer le sirop uniquement avec la seringue pour administration orale (piston blanc) présente dans la boîte.***

La dose quotidienne est à administrer, de préférence au cours des repas :

- en 2 prises chez les patients de moins de 1 an,
- en 3 prises chez les patients de plus de 1 an.

#### **Comprimés à 200 mg et 500 mg :**

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).

Parmi les formes pharmaceutiques orales, les formes sirop, solution buvable et granulés LP sont particulièrement adaptées à l'administration chez les enfants de moins de 11 ans.

La dose journalière peut être répartie en 2 prises minimum.

#### **Posologie :**

Posologie moyenne par 24 heures :

- nourrissons et enfants : 30 mg par kg (les formes sirop, solution buvable ou granulés à libération prolongée seront de préférence utilisées),
- adolescents et adultes : 20 à 30 mg par kg (les formes comprimé ou comprimé chrono ou granulés à libération prolongée seront de préférence utilisées).

#### **Mode d'administration :**

Voie orale.

La dose quotidienne est à administrer en 2 ou 3 prises, de préférence au cours des repas.

#### **Mise en route du traitement :**

- S'il s'agit d'un malade déjà en traitement et recevant d'autres antiépileptiques, introduire progressivement le valproate de sodium pour atteindre la dose optimum en deux semaines environ, puis réduire éventuellement les thérapeutiques associées en fonction du contrôle obtenu.
- S'il s'agit d'un malade ne recevant pas d'autres antiépileptiques, l'ascension de la posologie s'effectue de préférence par paliers successifs tous les 2 ou 3 jours, de façon à atteindre la posologie optimum en une semaine environ.
- En cas de nécessité, l'association d'autres antiépileptiques doit être réalisée de manière progressive (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

#### **Comprimés DEPAKINE CHRONO 500 mg :**

DEPAKINE CHRONO est une formulation à libération prolongée de DEPAKINE qui réduit les pics de concentration plasmatique et assure des concentrations plasmatiques plus régulières dans le nycthémère.

Compte tenu du dosage, ce médicament est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 17 kg.

Cette forme n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route).

Parmi les formes pharmaceutiques orales, les formes sirop, solution buvable et granulés LP sont particulièrement adaptées à l'administration chez les enfants de moins de 11 ans.

La dose journalière peut être répartie en 2 prises minimum.

**Posologie :**

La posologie quotidienne initiale est habituellement de 10 - 15 mg/kg, puis les doses sont augmentées jusqu'à la posologie optimale (cf. Mise en route du traitement).

La posologie moyenne est de 20 à 30 mg/kg par jour. Cependant, quand le contrôle des crises n'est pas obtenu à cette posologie, la dose peut être augmentée et les patients doivent être étroitement suivis.

Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 30 mg/kg par jour.

Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg par jour.

Chez la personne âgée, la posologie doit être déterminée en fonction du contrôle des crises.

La posologie quotidienne doit être établie en fonction de l'âge et du poids corporel ; cependant, la large sensibilité individuelle au valproate doit être prise en compte.

Il n'a pas été établi une bonne corrélation entre la dose journalière, les concentrations sériques et l'effet thérapeutique : la posologie doit être déterminée essentiellement en fonction de la réponse clinique. La détermination des taux plasmatiques d'acide valproïque peut être considérée en plus du suivi clinique quand le contrôle des crises n'est pas obtenu ou quand des effets indésirables sont suspectés. La fourchette d'efficacité thérapeutique est habituellement comprise entre 40 et 100 mg/l (300 à 700 µmol/l).

**Mode d'administration :**

Voie orale.

La dose quotidienne est à administrer en 1 à 2 prises, de préférence au cours des repas.

L'administration en une prise unique est possible dans le cas d'épilepsie bien équilibrée.

Avaler le comprimé sans l'écraser ni le croquer.

**Mise en route du traitement :**

- Chez les patients pour lesquels un contrôle adapté a été obtenu avec les formes à libération immédiate de DEPAKINE, en cas de substitution par DEPAKINE CHRONO, la dose journalière doit être maintenue.
- S'il s'agit d'un malade déjà en traitement et recevant d'autres antiépileptiques, introduire progressivement DEPAKINE CHRONO pour atteindre la dose optimale en deux semaines environ, puis réduire éventuellement les thérapeutiques associées en fonction du contrôle obtenu.
- S'il s'agit d'un malade ne recevant pas d'autres antiépileptiques, l'augmentation de la posologie s'effectue de préférence par paliers successifs tous les 2 ou 3 jours de façon à atteindre la dose optimale en une semaine environ.
- En cas de nécessité, l'association d'autres antiépileptiques doit être réalisée de manière progressive (Cf. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions).

**Dépakine injectable :**

Dans une situation de relais simple (par exemple en prévision d'une intervention chirurgicale) : entre 4 et 6 heures après la dernière prise orale, administration intra-veineuse de valproate de sodium dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 pour mille,

- soit en perfusion continue sur 24 heures,

- soit de manière fractionnée en 4 perfusions d'une heure par jour, à la posologie antérieure (posologie habituelle moyenne de 20 à 30 mg/kg/jour).

Dans une situation qui nécessite d'atteindre rapidement et de maintenir une concentration plasmatique efficace :

injection intra-veineuse en 5 minutes d'un bolus de 15 mg/kg ; pratiquer ensuite un relais par une perfusion continue, avec un débit de 1 mg/kg/heure à adapter progressivement pour atteindre un taux sanguin d'acide valproïque autour de 75 mg/l. Ajuster ensuite le débit en fonction de l'évolution de la situation clinique.

Dès l'arrêt de la perfusion, la reprise du traitement par la forme orale permettra d'assurer une compensation immédiate des quantités éliminées. Elle sera faite soit à la posologie antérieure soit après ajustement posologique.

**Micropakine LP 100mg, 250mg, 500mg, 750mg et 1000mg**

MICROPAKINE L.P. est une forme pharmaceutique adaptée particulièrement à l'enfant (quand il est capable d'avaler des aliments mous) et à l'adulte ayant des problèmes de déglutition.

MICROPAKINE L.P. est une formulation à libération prolongée de DEPAKINE qui réduit les pics de concentration plasmatique et assure des concentrations plasmatiques plus régulières dans le nycthémère.

Parmi les formes pharmaceutiques orales, les formes sirop, solution buvable et granulés LP sont particulièrement adaptées à l'administration chez les enfants de moins de 11 ans.

**Posologie :**

La posologie quotidienne initiale est habituellement de 10-15 mg/kg, puis les doses sont augmentées jusqu'à la posologie optimale (cf. Mise en route du traitement).

La posologie moyenne est de 20 à 30 mg/kg par jour. Cependant, quand le contrôle des crises n'est pas obtenu à cette posologie, la dose peut être augmentée et les patients doivent être étroitement suivis.

Chez le nourrisson et l'enfant, la posologie usuelle est de 30 mg/kg par jour.

Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg par jour.

Chez la personne âgée, la posologie doit être déterminée en fonction du contrôle des crises.

La posologie quotidienne doit être établie en fonction de l'âge et du poids corporel ; cependant, la large variabilité de la sensibilité individuelle au valproate doit être prise en compte.

Il n'a pas été établi une bonne corrélation entre la dose journalière, les concentrations sériques et l'effet thérapeutique : la posologie doit être déterminée essentiellement en fonction de la réponse clinique. La détermination des taux plasmatiques d'acide valproïque peut être considérée en plus du suivi clinique quand le contrôle des crises n'est pas obtenu ou quand des effets indésirables sont suspectés. La fourchette d'efficacité thérapeutique est habituellement comprise entre 40 et 100 mg/l (300 à 700 µmol/l).

#### **Mode d'administration :**

Voie orale.

La dose quotidienne est à administrer en 1 à 2 prises, de préférence au cours du repas.

L'administration en une prise unique est possible dans le cas d'épilepsie bien équilibrée.

MICROPAKINE L.P. doit être administré en saupoudrant sur un aliment mou ou une boisson, froid ou à température ambiante (yaourt, jus d'orange, compote...).

MICROPAKINE L.P. ne doit pas être administré avec des aliments chauds ou boissons chaudes (soupe, café, thé...).

MICROPAKINE L.P. ne doit pas être administré dans un biberon car les granulés peuvent boucher la tétine.

Lorsque MICROPAKINE L.P. est pris avec des liquides, des granulés pouvant rester collés, il est recommandé de rincer le verre avec un peu d'eau et de la boire.

Dans tous les cas, le mélange doit être avalé immédiatement et ne pas être mâché. Il ne doit pas être conservé pour une utilisation ultérieure.

Compte tenu du procédé à libération prolongée et de la nature des excipients de la formule, la matrice inerte des granulés n'est pas absorbée par le tube digestif ; elle est éliminée dans les selles, les principes actifs ayant été préalablement libérés.

MICROPAKINE L.P. 100 mg :

Réservé au nourrisson et à l'enfant.

MICROPAKINE L.P. 1000 mg :

Réservé à l'adolescent et à l'adulte.

#### **Mise en route du traitement :**

- Chez les patients pour lesquels un contrôle adapté a été obtenu avec les formes à libération immédiate ou prolongée de DEPAKINE, en cas de substitution par MICROPAKINE L.P., la dose journalière doit être maintenue.
- S'il s'agit d'un malade déjà en traitement et recevant d'autres antiépileptiques, introduire progressivement MICROPAKINE L.P. pour atteindre la dose optimale en deux semaines environ, puis réduire éventuellement les thérapeutiques associées en fonction du contrôle obtenu.
- S'il s'agit d'un malade ne recevant pas d'autres antiépileptiques, l'augmentation de la posologie s'effectue de préférence par paliers successifs tous les 2 ou 3 jours de façon à atteindre la dose optimale en une semaine environ.
- En cas de nécessité, l'association d'autres antiépileptiques doit être réalisée de manière progressive (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

#### **Contre-indications :**

- Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des constituants du médicament.
- Hépatite aiguë.
- Hépatite chronique.
- Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.
- Porphyrurie hépatique.
- le valproate est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles mitochondriaux connus, causés par des mutations du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase  $\gamma$  (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié à la POLG (voir rubrique 4.4).
- Association à la méfloquine, au millepertuis. (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

## Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

### Mises en garde :

#### Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes

DEPAKINE/MICROPAKINE ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses en raison de son potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero au valproate.

Le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté, et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de procréer, traitée par DEPAKINE/MICROPAKINE, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation de DEPAKINE pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

Le médecin doit s'assurer que la patiente a reçu une information complète sur les risques, à l'aide de documents tels que la brochure d'information patiente pour l'aider à comprendre les risques et a dûment complété et signé le formulaire d'accord de soins.

Le médecin doit notamment s'assurer que la patiente a bien compris :

- la nature et l'importance des risques d'une exposition pendant la grossesse, en particulier des risques tératogènes et des risques de troubles neuro-développementaux ;
- la nécessité d'utiliser une contraception efficace ;
- la nécessité de réévaluer régulièrement le traitement ;
- la nécessité de consulter rapidement son médecin si elle envisage une grossesse ou pense être enceinte.

Chez les femmes envisageant une grossesse toutes les mesures doivent être mises en oeuvre pour recourir à un autre traitement approprié avant la conception, si possible (voir rubrique 4.6).

Le traitement par une spécialité à base de valproate ne peut être maintenu qu'après une réévaluation du rapport bénéfice / risque du traitement par un médecin spécialiste de l'épilepsie.

L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations spontanées observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne le valproate, il s'agit essentiellement d'une modification du traitement antiépileptique concomitant ou d'une interaction pharmacocinétique (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), d'une toxicité (hépatopathie ou encéphalopathie - Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Effets indésirables) ou d'un surdosage.

Ce médicament se transformant dans l'organisme en acide valproïque, il convient de ne pas l'associer à d'autres médicaments subissant cette même transformation afin d'éviter un surdosage en acide valproïque (par exemple : divalproate, valpromide).

#### Hépatopathies :

##### *- Conditions de survenue :*

Des atteintes hépatiques d'évolution sévère, parfois mortelle, ont été rapportées exceptionnellement.

Les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 3 ans présentant une épilepsie sévère et notamment une épilepsie associée à des lésions cérébrales, un retard psychique et/ou une maladie métabolique ou dégénérative d'origine génétique, sont les plus exposés à ce risque. Au delà de l'âge de 3 ans, l'incidence de survenue diminue de façon significative et décroît progressivement avec l'âge.

Dans la grande majorité des cas, ces atteintes hépatiques ont été observées pendant les 6 premiers mois de traitement, le plus souvent entre la 2<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine, et généralement, au cours de polythérapie antiépileptique.

##### *- Signes évocateurs :*

Le diagnostic précoce reste avant tout basé sur la clinique. En particulier, il convient de prendre en considération, notamment chez les patients à risque (Cf. Conditions de survenue), deux types de manifestations qui peuvent précéder l'ictère :

- d'une part des signes généraux non spécifiques, généralement d'apparition soudaine, tels que asthénie, anorexie, abattement, somnolence, accompagnés parfois de vomissements répétés et de douleurs abdominales,
- d'autre part, une réapparition des crises épileptiques alors que le traitement est correctement suivi.

Il est recommandé d'informer le patient, ou sa famille s'il s'agit d'un enfant, que l'apparition d'un tel tableau doit motiver aussitôt une consultation. Celle-ci comportera, outre l'examen clinique, la pratique immédiate d'un contrôle biologique des fonctions hépatiques.

**- Détection :**

Pendant les 6 premiers mois de traitement, une surveillance des fonctions hépatiques doit être périodiquement pratiquée.

Parmi les examens classiques, les tests reflétant la synthèse protéique et notamment le TP (taux de prothrombine) sont les plus pertinents. La confirmation d'un taux de prothrombine anormalement bas, surtout s'il s'accompagne d'autres anomalies biologiques (diminution significative du fibrinogène et des facteurs de coagulation, augmentation de la bilirubine, élévation des transaminases – Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), doit conduire à arrêter le traitement par ce médicament (ainsi que par prudence et s'ils sont co-prescrits, les dérivés salicylés, puisqu'ils utilisent la même voie métabolique).

**Pancréatite :**

Des cas de pancréatites dont l'évolution est parfois mortelle ont été très rarement rapportés. Ils peuvent s'observer quels que soient l'âge et l'ancienneté du traitement, les jeunes enfants paraissant particulièrement exposés à ce risque.

Les pancréatites d'évolution défavorable sont généralement observées chez le jeune enfant, ou chez les patients présentant une épilepsie sévère, des lésions cérébrales ou une polythérapie antiépileptique.

Une insuffisance hépatique associée à la pancréatite augmente le risque d'évolution mortelle.

En cas de syndrome douloureux abdominal aigu comme en cas de manifestations digestives à type de nausées, vomissements et/ou anorexie, il faut savoir évoquer le diagnostic de pancréatite et en cas d'élévations des enzymes pancréatiques, interrompre le traitement en mettant en place les mesures thérapeutiques alternatives qui s'imposent.

**Risque suicidaire :**

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour le valproate de sodium.

Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

**Patients présentant la maladie mitochondriale connue ou suspectée**

Le valproate peut déclencher ou aggraver des signes cliniques de la maladie mitochondriale sous-jacente causée par des mutations de l'ADN mitochondrial ainsi que du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase  $\gamma$  (POLG).

Notamment, des cas d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et des décès liés ont été signalés à un taux plus élevé chez les patients présentant des syndromes héréditaires neurométaboliques causés par des mutations du gène POLG, par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher.

Des troubles liés à la POLG devraient être soupçonnés chez les patients présentant des antécédents familiaux ou des symptômes évoquant un trouble lié à la POLG, y compris, entre autres, une encéphalopathie inexpliquée, une épilepsie réfractaire ( focale, myoclonique), un état de mal épileptique à la présentation, des retards développementaux, une régression psychomotrice, une neuropathie axonale sensitivo-motrice, une myopathie, une ataxie cérébelleuse, une ophthalmoplégie, ou une migraine compliquée avec aura occipitale. Pour une évaluation diagnostique de tels troubles, un test des mutations de la POLG devrait être effectué, conformément à la pratique clinique actuelle (voir la rubrique 4.3).

**Interactions médicamenteuses :**

La prise de ce médicament est déconseillée en association à la lamotrigine et aux penems (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

**Dépakine injectable :**

Risque de nécrose tissulaire locale : l'administration doit être effectuée par voie strictement intra-veineuse. Ne pas injecter par voie intra-musculaire.

**Précautions d'emploi :**

Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement (Cf. Contre-indications) puis une surveillance périodique pendant les 6 premiers mois, tout spécialement chez les patients à risque (Cf. Mises en garde).

Il est à souligner que, comme avec la plupart des antiépileptiques, on peut observer, notamment en début de traitement, une augmentation modérée, isolée et transitoire des transaminases, en l'absence de tout signe clinique. Dans ce cas, il est conseillé de pratiquer un bilan biologique plus complet (en particulier taux de prothrombine), de reconsidérer éventuellement la posologie et de réitérer les contrôles en fonction de l'évolution des paramètres. Chez l'enfant de moins de 3 ans, il est conseillé de n'utiliser le valproate qu'en monothérapie, après avoir évalué l'intérêt thérapeutique par rapport au risque d'hépatopathie et de pancréatite chez les patients de cette classe d'âge (Cf. Mises en garde).

Un examen hématologique (NFS incluant les plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation) est recommandé préalablement au traitement ainsi qu'avant une intervention chirurgicale et en cas d'hématomes ou de saignements spontanés (Cf. Effets indésirables).

Chez l'enfant, éviter la prescription simultanée de dérivés salicylés compte tenu du risque d'hépatotoxicité (Cf. Mises en garde) et du risque hémorragique.

Chez l'insuffisant rénal, il convient de tenir compte de l'augmentation des concentrations sériques libres en acide valproïque et de diminuer la posologie en conséquence.

Ce médicament est déconseillé chez les patients porteurs d'un déficit enzymatique du cycle de l'urée. Quelques cas d'hyperammoniémie associée à un état stuporeux ou à un coma ont été décrits chez ces patients.

Chez les enfants présentant des antécédents hépatodigestifs inexplicables (anorexie, vomissements, accès de cytolyse), accès de léthargie ou coma, retard mental ou en cas d'antécédents familiaux de décès néonatal ou dans l'enfance, des explorations métaboliques et notamment une ammoniémie à jeun et post-prandiale doivent être effectuées avant tout traitement par le valproate.

Bien que ce médicament soit reconnu comme n'entraînant qu'exceptionnellement des manifestations d'ordre immunologique, son utilisation chez un sujet présentant un lupus érythémateux disséminé devra être pesée en fonction du rapport bénéfice/risque.

A l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de prise de poids et des mesures appropriées, essentiellement diététiques, qui doivent être adoptées pour minimiser celle-ci.

L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire, en partie sous forme de corps cétoniques, la recherche de cétonurie peut donner des faux positifs chez les patients diabétiques.

Les patients ayant un déficit en carnitine palmitoyltransférase (CPT) de type II doivent être avertis du risque accru de rhabdomyolyse lors de la prise de valproate.

La prise d'alcool est déconseillée pendant la durée du traitement par Depakine/Micropakine.

**Solution buvable :**

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 13,88 mg de sodium pour 100 mg de valproate de sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

**Sirap :**

Ce médicament contient du saccharose et du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez des patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase isomaltase.

**Depakine Chrono 500:**

Ce médicament contient 47 mg de sodium par comprimé, en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé, strict.

**Depakine 200 mg comprimés gastro-résistants :**

Ce médicament contient 28 mg de sodium par comprimé. Tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

**Depakine 500 mg comprimés gastro-résistants :**

Ce médicament contient 47 mg de sodium par comprimé. Tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

## Interactions avec d'autres médicaments et autre formes d'interactions :

### Associations contre-indiquées :

#### - Méfloquine :

Chez les patients épileptiques, risque de survenue de crises épileptiques par augmentation du métabolisme de l'acide valproïque et effet proconvulsivant de la méfloquine.

#### - Millepertuis :

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

### Associations déconseillées :

#### - Lamotrigine :

Risque majoré d'augmentations de la toxicité de la lamotrigine, en particulier réactions cutanées graves (syndrome de Lyell).

Par ailleurs, augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine (diminution de son métabolisme hépatique par le valproate).

Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique étroite.

#### - Penems :

Risque de survenue de crises convulsives, par diminution rapide des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, pouvant devenir indétectables.

### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

#### - Aztréonam :

Risque de survenue de crises convulsives, par diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque.

Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par l'anti-infectieux et après son arrêt.

#### - Carbamazépine :

Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation des posologies des deux anticonvulsivants.

#### - Felbamate :

Augmentation des concentrations sériques de l'acide valproïque par diminution de 22% à 50% de sa clairance, avec risque de surdosage. Surveillance clinique, contrôle biologique et adaptation éventuelle de la posologie du valproate pendant le traitement par le felbamate et après son arrêt. De plus, l'acide valproïque peut diminuer jusqu'à 16% la clairance moyenne du felbamate.

#### - Phénobarbital (et par extrapolation primidone) :

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénobarbital avec signes de surdosage, par inhibition du métabolisme hépatique, le plus souvent chez les enfants. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par le phénobarbital.

Surveillance clinique pendant les 15 premiers jours de l'association et réduction immédiate des doses de phénobarbital dès l'apparition des signes de sédation ; contrôler notamment les concentrations plasmatiques des deux anticonvulsivants.

#### - Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne) :

Variation des concentrations plasmatiques de phénytoïne. De plus, risque de diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne.

Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle de la posologie des deux anticonvulsivants.

#### - Topiramate :

Risque de survenue d'hyperammoniémie ou d'encéphalopathie, généralement attribuées à l'acide valproïque, lorsque celui-ci est associé au topiramate.

Surveillance clinique renforcée en début de traitement et contrôle biologique en cas de symptomatologie évocatrice.

#### - Rifampicine :

Risque de survenue de crises convulsives, par augmentation du métabolisme hépatique du valproate par la rifampicine.

Surveillance clinique et biologique et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

#### - Zidovudine :

Risque d'augmentation des effets indésirables, notamment hématologiques, de la zidovudine par diminution de son métabolisme par l'acide valproïque.

Surveillance clinique et biologique régulière. Un hémogramme à la recherche d'une anémie devrait être réalisé au cours des deux premiers mois de l'association.

#### **Associations à prendre en compte :**

- Nimodipine (voie orale et par extrapolation, voie injectable) :

Risque de majoration de l'effet hypotenseur de la nimodipine par augmentation de ses concentrations plasmatiques (diminution de son métabolisme par l'acide valproïque).

#### **Autres formes d'interactions :**

- Contraceptifs oraux :

En raison de l'absence d'effet inducteur enzymatique, le valproate ne diminue pas l'efficacité des oestroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale.

#### **Grossesse et allaitement :**

##### **Grossesse**

DEPAKINE/MICROPAKINE ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée, toutes les mesures doivent être mises en oeuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

##### **Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse**

L'utilisation du valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, est associée à des issues de grossesses anormales. Les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.

##### *Malformations congénitales*

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10,73 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 %. Le risque est dose-dépendant mais aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures et majeures. Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et uro-génitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

##### *Troubles neuro-développementaux*

Les études mettent en évidence que le valproate entraîne un risque accru des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero. Le risque semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés in utero au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés in utero est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins.

Des données limitées suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate peuvent être plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer (voir ci-dessus et rubrique 4.4)

DEPAKINE/MICROPAKINE ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

*Si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse :*

- le traitement par valproate doit être réévalué.
- toutes les mesures doivent être mises en oeuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse, si possible.
- une consultation pré-conceptionnelle est recommandée.

Le traitement par le valproate ne doit pas être interrompu sans une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement pour la patiente, par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'épilepsie. Pendant la grossesse, les crises tonico-cloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent entraîner des conséquences graves voire mortelles pour la mère et le fœtus.

Si après évaluation attentive des risques et des bénéfices le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (absence d'alternative), il conviendrait :

- d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
- une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate.
- d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Avant l'accouchement :

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Risque chez le nouveau-né

• De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. Ce syndrome hémorragique est lié à une thrombopénie, une hypofibrinogénémie et/ou une diminution des autres facteurs de coagulation. Une afibrinogénémie a également été rapportée et peut être fatale. Toutefois, ce syndrome doit être distingué du déficit en facteurs de la vitamine K induit par le phénobarbital et les inducteurs enzymatiques. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Par conséquent, à la naissance, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, les tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés.

- Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse.
- Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant la grossesse.
- Un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse.

**Allaitement**

Le valproate est excrété dans le lait maternel à une concentration comprise entre 1 % et 10 % des niveaux sériques maternels. Des troubles hématologiques ont été observés chez des nouveau-nés/nourrissons allaités par des femmes sous traitement (voir rubrique 4.8).

La décision d'interrompre l'allaitement ou de suspendre le traitement par DEPAKINE doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

## **Fertilité**

Des cas d'aménorrhée, d'ovaires polykystiques et d'augmentation des taux de testostérone ont été rapportés chez des femmes traitées avec du valproate (voir rubrique 4.8). Chez l'homme, l'administration du valproate peut également nuire à la fertilité (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (voir rubrique 4.8). Les cas rapportés indiquent que les troubles de la fertilité sont réversibles après l'arrêt du traitement.

## **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :**

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur le risque de somnolence, particulièrement en cas de polythérapie anticonvulsivante ou d'association à d'autres médicaments pouvant majorer la somnolence.

## **Effets indésirables :**

Classification des fréquences attendues :

Très fréquent ( $\geq 10\%$ ) ; Fréquent ( $\geq 1\% - <10\%$ ) ; Peu fréquent ( $\geq 0,1\% - <1\%$ ) ; Rare ( $\geq 0,01\% - <0,1\%$ ) ; Très rare ( $<0,01\%$ ) ; Indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles)

## **Affections congénitales, familiales et génétiques :**

Malformations congénitales, troubles neuro-développementaux (voir rubriques 4.4 et 4.6).

## **Affections hématologiques et du système lymphatique :**

- Fréquent : anémie ; thrombopénie

Des cas de thrombopénie dose-dépendante, généralement de découverte systématique et sans retentissement clinique, ont été décrits.

En cas de thrombopénie asymptomatique, si le taux de plaquettes et si le contrôle de la maladie le permettent, la seule diminution de posologie de ce médicament permet le plus souvent la régression de cette thrombopénie.

- Peu fréquent : leucopénie, pancytopenie.
- Rare : aplasie médullaire globale ou aplasie pure de la lignée rouge, agranulocytose, anémie macrocytaire, macrocytose.

## **Investigations**

- Fréquent : prises de poids\*
- Rare : diminution d'au moins un facteur de coagulation, tests de coagulation anormaux (tel que allongement du temps de prothrombine, allongement du temps de céphaline activé, allongement du temps de thrombine, augmentation de l'INR) (voir rubriques 4.4 et 4.6), déficit en vitamine B8 (biotine)/déficit en biotinidase

\*les prises de poids étant un facteur de risque de survenue du syndrome des ovaires polykystiques, le poids des patientes doit faire l'objet d'une surveillance attentive (voir rubrique 4.4).

## **Affections du système nerveux**

- Très fréquent : tremblements
- Fréquent : troubles extrapyramidaux stupeur\*, sédation, convulsion\*, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus.
- Peu fréquent : coma\*, encéphalopathie\*, léthargie\*, syndromes parkinsoniens réversibles, ataxie, paresthésie.
- Rare : troubles cognitifs d'installation insidieuse et progressive (pouvant réaliser un tableau complet de syndrome démentiel), réversibles quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement.

\*Des cas d'états stuporeux ou de léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie) sous valproate, ont été observés, régressant à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses. Ces états surviennent le plus souvent lors de polythérapies (phénobarbital ou topiramate en particulier) ou d'augmentation brusque des doses de valproate.

## **Affections de l'oreille et du labyrinthe**

- Fréquent : pertes d'audition.

## **Affections respiratoires thoraciques et médiastinales**

- Peu fréquent : épanchement pleural

### **Affections gastro-intestinales**

- Très fréquent : nausées
- Fréquent: vomissements, troubles gingivaux (principalement hyperplasie gingivale), stomatite, douleurs épigastriques, diarrhées qui peuvent survenir chez certains patients en début de traitement, mais qui cèdent en général au bout de quelques jours sans interruption du traitement.
- Peu fréquent : pancréatite dont l'évolution peut être fatale et qui nécessite un arrêt précoce du traitement (cf rubrique 4.4).

### **Affections du rein et des voies urinaires**

- Peu fréquent : insuffisance rénale
- Rare : énurésie, incontinence urinaire, néphrite tubule-interstitielle.

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

- Fréquent : chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante
- Peu fréquent : angiooedème, réactions cutanées, troubles capillaires (tels que texture anormale des cheveux, changements de la couleur des cheveux, pousse anormale des cheveux)
- Rare : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.

### **Affections endocriniennes**

- Peu fréquent : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH), hyperandrogénie (hirsutisme, virilisme, acné, alopecie de type androgénique, et/ou augmentation du taux d'hormones androgènes)
- Rare : hypothyroïdie (voir rubrique 4.6)

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

- Fréquent : hyponatrémie.
- Rare: hyperammoniémie\* (voir rubrique 4.4).

\*Une hyperammoniémie isolée et modérée sans modification des tests biologiques hépatiques peut être observée, surtout en cas de polythérapie, et ne doit pas faire interrompre le traitement.

Toutefois, des cas d'hyperammoniémie avec symptômes neurologiques (pouvant aller jusqu'au coma) ont aussi été rapportés, nécessitant alors des investigations complémentaires (voir rubrique 4.4).

### **Tumeurs bénignes, malignes, et non précisées (incl. kystes et polypes)**

- Rare : syndrome myélodysplasique

### **Affections vasculaires**

- Fréquent : hémorragie (voir rubriques 4.4 et 4.8)

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

- Peu fréquent : hypothermie, œdème périphérique non sévère

#### ***Pour Dépakine injectable :***

- Fréquent : Dans les minutes qui suivent l'injection peuvent apparaître des sensations nauséuses ou vertigineuses, cédant spontanément en quelques minutes.
- Fréquence indéterminée : Risque de nécrose tissulaire locale en cas d'injections répétées.

### **Affections hépatobiliaires**

- Fréquent: hépatopathies (cf. rubrique 4.4).

### **Affections des organes de reproduction et du sein**

- Fréquent : irrégularités menstruelles
- Peu fréquent : aménorrhées
- Rare : impact sur la spermatogénèse (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (voir rubrique 4.6), ovaires polykystiques.

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

- Peu fréquent : diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures chez des patients traités au long cours par valproate. Le mode d'action de valproate sur le métabolisme osseux n'est pas connu.
- Rare: lupus érythémateux aigu disséminé (voir rubrique 4.4), rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

## **Affections psychiatriques**

- Fréquent : état confusionnel, hallucinations, agressivité\*, agitation\*, troubles de l'attention\*
- Rare : comportement anormal\*, hyperactivité psychomotrice\*, difficultés d'apprentissage\*

\*Ces effets sont observés essentiellement dans la population pédiatrique.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

## Surdosage :

Le tableau de l'intoxication aiguë massive comporte habituellement un coma calme, plus ou moins profond, avec hypotonie musculaire, hyporéflexie, myosis, diminution de l'autonomie respiratoire, acidose métabolique, hypotension et collapsus/choc cardio-vasculaire.

Quelques cas d'hypertension intracrânienne liée à un œdème cérébral ont été décrits.

Les mesures à entreprendre en milieu hospitalier sont : évacuation gastrique si indiqué, maintien d'une diurèse efficace, surveillance cardiorespiratoire. Dans les cas très graves, on pratiquera éventuellement une épuration extra-rénale.

Le pronostic de ces intoxications est généralement favorable, cependant quelques décès ont été rapportés.

La présence de sodium dans les formulations contenant du valproate peut entraîner une hypernatrémie en cas de surdosage.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### Propriétés pharmacodynamiques :

ANTIÉPILEPTIQUE.

Code ATC : N03AG01.

Le valproate exerce ses effets pharmacologiques essentiellement au niveau du système nerveux central.

Ces propriétés anticonvulsivantes s'exercent contre des types très variés de crises convulsives chez l'animal et d'épilepsies chez l'homme.

Les études expérimentales et cliniques du valproate suggèrent deux types d'action anticonvulsivante.

Le premier est un effet pharmacologique direct en relation avec les concentrations en valproate du plasma et du cerveau.

Le second est apparemment indirect et vraisemblablement en relation avec des métabolites du valproate persistant dans le cerveau ou avec des modifications des neurotransmetteurs ou avec des effets membranaires directs.

L'hypothèse la plus généralement admise est l'hypothèse de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dont le taux augmente après administration de valproate.

Le valproate diminue la durée des phases intermédiaires de sommeil avec une augmentation concomitante de sommeil lent.

### Propriétés pharmacocinétiques :

Les différentes études pharmacocinétiques effectuées pour le valproate, ont montré que :

- La biodisponibilité sanguine du valproate après administration orale est proche de 100 %.
- Le volume de distribution est limité essentiellement au sang et aux liquides extra-cellulaires à échange rapide. Le valproate diffuse dans le LCR et dans le cerveau. Les concentrations de valproate dans le LCR sont proches de celles de la fraction plasmatique libre.
- La demi-vie est de 15 à 17 heures.
- L'efficacité thérapeutique nécessite habituellement une concentration sérique minimale de 40-50 mg/l, avec une large fourchette comprise entre 40 et 100 mg/l. Si des taux plasmatiques supérieurs s'avèrent nécessaires, les bénéfices attendus doivent être pesés par rapport au risque de survenue d'effets indésirables en particuliers dose-dépendants. Toutefois, des taux se maintenant au-delà de 150 mg/l nécessitent une réduction de la posologie.
- La concentration plasmatique d'équilibre est atteinte en 3 à 4 jours.
- La fixation protéique du valproate est très importante. Elle est dose-dépendante et saturable.
- L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire après métabolisation par glucuro-conjugaison et

bêta-oxydation.

- La molécule de valproate est dialysable, mais l'hémodialyse ne touche que la fraction libre de valproate sanguin (environ 10 %).

Le valproate n'est pas inducteur des enzymes impliquées dans le système métabolique du cytochrome P 450 : contrairement à la plupart des autres antiépileptiques, il n'accélère pas de ce fait sa propre dégradation, ni celle d'autres substances telles que les œstroprogestatifs et les antivitamines K.

Comparativement à la forme gastro-résistante du valproate, la forme à libération prolongée **DEPAKINE CHRONO** se caractérise, à dose équivalente, par :

- une disparition du temps de latence à l'absorption ;
- une absorption prolongée ;
- une biodisponibilité identique ;
- des concentrations maximales (C<sub>max</sub>) plasmatiques totales et libres moins élevées (C<sub>max</sub> abaissées de 25 % environ mais relativement stables en plateau, entre la 4<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> heure) ; cet écrêtement des pics permet d'obtenir des concentrations d'acide valproïque plus régulières et réparties de façon plus homogène dans le nyctémère : après administration biquotidienne d'une même dose, l'amplitude des fluctuations plasmatiques est réduite de moitié ;
- une corrélation entre la dose et la concentration plasmatique (totale et libre) plus linéaire.

Comparativement aux formes à libération immédiate du valproate, **MICROPAKINE L.P.** se caractérise, à dose équivalente, par :

- une absorption prolongée ;
- une biodisponibilité similaire ;
- une concentration plasmatique maximale atteinte environ 7 heures après la prise ;
- des concentrations maximales (C<sub>max</sub>) plasmatiques totales et libres moins élevées (C<sub>max</sub> abaissées de 25 % environ mais relativement stables en plateau, entre la 4<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> heure) ; cet écrêtement des pics permet d'obtenir des concentrations d'acide valproïque plus régulières et réparties de façon plus homogène dans le nyctémère : après administration biquotidienne d'une même dose, l'amplitude des fluctuations plasmatiques est réduite de moitié ;
- une corrélation entre la dose et la concentration plasmatique (totale et libre) plus linéaire.

Le profil pharmacocinétique n'est pas modifié par la prise de nourriture.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Précautions particulières de conservation :**

DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable :

Pas de précautions particulières de conservation.

DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop :

Avant ouverture : pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

DEPAKINE 200 mg et 500 mg, comprimé gastro-résistant :

A conserver à une température inférieure à 30°C et à l'abri de l'humidité.

DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée :

A conserver à l'abri de l'humidité.

DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie I.V. :

Pas de précautions particulières de conservation.

MICROPAKINE LP 100mg, 250mg, 500mg, 750mg et 1000 mg :

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler.

### Nature et contenu de l'emballage extérieur

#### DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable :

Flacon de 40 ml (verre brun) avec bouchon (PE) – piston mauve

#### DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop :

Flacon de 150 ml (verre brun) avec seringue pour administration orale (PEBD/polystyrène) et adaptateur en PEBD – piston blanc

Flacon de 150 ml (PVC brun) avec seringue pour administration orale (PEBD/polystyrène) et adaptateur en PEBD – piston blanc

#### DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant :

- Tube (Polypropylène) de 10, 40 ou 100 comprimés
- Pilulier (verre) de 10, 40 ou 100 comprimés
- Plaquettes thermoformées (PA/Alu/PVC/Alu) de 10, 40 ou 100 comprimés

#### DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant :

- Tube (Polypropylène) de 10 ou 40 comprimés
- Pilulier (verre) de 10 ou 40 comprimés
- Plaquettes thermoformées (PA/Alu/PVC/Alu) de 10 ou 40 comprimés

#### DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée :

30 comprimés en tube (polypropylène).

30,40 ou 60 comprimés sous plaquettes thermoformées alvéolées (Alu/PVC/Alu)

#### DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie I.V. :

Ampoule de 4 ml.

MICROPAKINE LP 100mg, 250mg, 500mg, 750mg et 1000mg : Granulés en sachet-dose (papier/aluminium/complexe résine ionomère).

### **PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

#### DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable :

3400930293003 : flacon de 40 ml– Remb. Séc. Soc à 65% - Collect.

#### DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop :

3400932634507 : flacon de 150 ml - Remb. Séc. Soc à 65% - Collect.

#### DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant:

3400930292921 : 40 comprimés en tube - Remb. Séc. Soc à 65% - Collect.

#### DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant :

3400931922766: 40 comprimés en tube – Remb. Séc. Soc à 65% - Collect.

#### DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée :

3400933018023 : 30 comprimés en tube – Remb. Séc. Soc à 65% - Collect

3400955900870 : 40 comprimés sous plaquettes thermosoudées alvéolées (modèle hospitalier)- Collect

#### DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie I.V. :

3400932557691 : 4 flacons de lyophilisat + 4 ampoules de solvant. (modèle hospitalier) – Collect

#### MICROPAKINE L.P. 100 mg :

3400936551152 : boîte de 30.

#### MICROPAKINE L.P. 250 mg :

3400936551213: boîte de 30.

#### MICROPAKINE L.P. 500 mg :

3400936551381: boîte de 30.

#### MICROPAKINE L.P. 750 mg :

3400936551442 : boîte de 30.

#### MICROPAKINE L.P. 1000 mg :

3400936551732 : boîte de 30.

Remb. Séc. Soc. à 65 % - Collect.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.

## EXPLOITANT

sanofi-aventis France.

1-13 bd Romain Rolland – 75014 PARIS.

Tél : 01 57 63 23 23.

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62.

## DATE DE REVISION

Juillet 2015/V1.