

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**Valproate Retard EG 300 mg comprimés à libération prolongée**  
**Valproate Retard EG 500 mg comprimés à libération prolongée**

valproate de sodium

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observerez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets secondaires

### **MISE EN GARDE**

Valproate Retard EG peut nuire gravement à l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse. Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser au moins une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée de votre traitement par Valproate Retard EG. Votre médecin discutera de cela avec vous mais vous devez également suivre les conseils donnés à la rubrique 2 de cette notice.

Prenez rendez-vous en urgence avec votre médecin si vous envisagez une grossesse ou pensez être enceinte.

N'arrêtez pas de prendre Valproate Retard EG sans que votre médecin ne vous l'ait demandé; cela pourrait aggraver votre maladie.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Valproate Retard EG et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Valproate Retard EG ?
3. Comment prendre Valproate Retard EG ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Valproate Retard EG ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### **1. Qu'est-ce que Valproate Retard EG et dans quel cas est-il utilisé ?**

Valproate Retard EG est un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie (antiépileptique) et un médicament pour le traitement de la manie (humeur anormalement exaltée avec activité accrue).

On utilise Valproate Retard EG pour traiter :

- les crises d'épilepsie impliquant les deux moitiés du cerveau (épilepsie généralisée), par ex. crises d'absence, crises myocloniques et crises tonico-cloniques
- les crises d'épilepsie impliquant une région localisée du cerveau (épilepsie focale) et pouvant dans certaines circonstances s'étendre aux deux moitiés du cerveau (épilepsie généralisée secondaire).

Valproate Retard EG peut être administré avec d'autres médicaments contre l'épilepsie dans d'autres formes de crises, p. ex. les crises s'accompagnant de symptômes mixtes (complexes) et les crises d'épilepsie s'étendant d'une région localisée du cerveau aux deux moitiés du cerveau, lorsque ces formes d'épilepsie ne répondent pas au traitement antiépileptique habituel.

- Manie, où vous pouvez vous sentir très excité(e), exalté(e), agité(e), enthousiaste ou hyperactif(-ve). La manie survient dans le cadre d'une maladie appelée « trouble bipolaire ». Valproate Retard EG peut être utilisé lorsque le lithium ne peut pas l'être.

### Remarques

Lorsque l'on passe de formes d'administration antérieures (à libération non prolongée) à Valproate Retard EG, il convient de veiller à garantir des taux sériques suffisants d'acide valproïque.

Chez les très jeunes enfants, Valproate Retard EG n'est l'agent de premier choix que dans des cas exceptionnels. S'il est utilisé, Valproate Retard EG ne doit l'être qu'avec des précautions spéciales après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque et de préférence pas en même temps que d'autres médicaments contre l'épilepsie

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Valproate Retard EG ?**

### **Ne prenez jamais Valproate Retard EG**

- si vous êtes allergique au valproate de sodium, à l'acide valproïque ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous ou un membre de votre famille avez déjà souffert précédemment d'un dysfonctionnement grave du foie, ou si vous souffrez actuellement d'un dysfonctionnement grave du foie ou du pancréas,
- Si l'un de vos frères et sœurs a présenté un dysfonctionnement du foie ayant entraîné la mort pendant un traitement par acide valproïque,
- Si vous souffrez d'un trouble métabolique congénital ou acquis du pigment sanguin (appelé porphyrie hépatique),
- Si vous souffrez d'un trouble de la coagulation sanguine,
- Si vous avez un problème génétique causant un trouble mitochondrial (p. ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher)
- Si vous présentez une perturbation du cycle de l'urée (un certain trouble métabolique),
- Si vous avez un déficit en carnitine (une maladie métabolique très rare) qui n'est pas traitée.

### *Trouble bipolaire*

- Pour le trouble bipolaire, vous ne devez pas utiliser Valproate Retard EG si vous êtes enceinte.
- Pour le trouble bipolaire, si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre Valproate Retard EG sauf si vous utilisez une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Valproate Retard EG. N'arrêtez pas de prendre Valproate Retard EG ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires (voir ci-dessous « Grossesse, allaitement et fertilité – Conseils importants à l'attention des femmes »).

### *Épilepsie*

- Pour l'épilepsie, vous ne devez pas utiliser Valproate Retard EG si vous êtes enceinte sauf si aucun autre traitement n'est efficace pour vous.
- Pour l'épilepsie, si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre Valproate Retard EG sauf si vous utilisez une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Valproate Retard EG. N'arrêtez pas de prendre Valproate Retard EG ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires (voir ci-dessous « Grossesse, allaitement et fertilité – Conseils importants à l'attention des femmes »).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Valproate Retard EG.

#### **Avertissez immédiatement votre médecin**

- En cas de symptômes d'atteinte du foie et/ou du pancréas (voir « Atteinte du foie et/ou du pancréas » ci-dessous).  
Le risque de lésions au foie est augmenté si Valproate Retard EG est pris par des enfants de moins de 3 ans, par des personnes prenant simultanément d'autres médicaments antiépileptiques ou présentant d'autres maladies neurologiques ou métaboliques et des formes sévères d'épilepsie.
- Si vous ou votre enfant développez des problèmes d'équilibre et de coordination, une sensation de léthargie ou de perte de vigilance, des vomissements, informez-en immédiatement votre médecin. Cela peut être dû à une augmentation de la quantité d'ammoniac dans le sang.
- Si vos crises d'épilepsie s'aggravent. Comme cela peut arriver avec d'autres médicaments destinés au traitement de l'épilepsie, une augmentation de la fréquence ou de la gravité des crises peut également survenir pendant le traitement par Valproate Retard EG. Dans ce cas, prévenez immédiatement votre médecin.
- Un nombre limité de personnes sous traitement par antiépileptiques comme le valproate ont eu des pensées suicidaires ou d'automutilation. Prenez immédiatement contact avec votre médecin si, à n'importe quel moment, vous avez des pensées de ce genre

#### **Avant de prendre ce médicament, discutez-en avec votre médecin**

- Si vous avez déjà souffert de lésions de la moelle osseuse,
- Si vous souffrez d'un lupus érythémateux systémique (une réaction du système de défense de l'organisme contre le tissu conjonctif de l'organisme),
- Si l'on soupçonne chez vous la présence de troubles métaboliques, notamment de troubles héréditaires dus à un déficit enzymatique comme un « trouble du cycle de l'urée », en raison d'un risque d'augmentation du taux d'ammoniac dans le sang,
- Si vous souffrez d'une maladie rare appelée déficit en carnitine palmitoyltransférase de type II », car dans ce cas vous présentez un risque accru de troubles musculaires,
- Si vous savez ou si votre médecin soupçonne qu'il existe un problème génétique causé par un trouble mitochondrial dans votre famille, en raison d'un risque de lésion de votre foie,
- Si vous avez un apport alimentaire altéré en carnitine, présente dans la viande et les produits laitiers, en particulier chez les enfants de moins de 10 ans,
- Si vous avez une carence en carnitine et que vous prenez de la carnitine,
- Si vous souffrez d'insuffisance rénale ou d'un manque de protéines dans votre sang,
- Avant une intervention chirurgicale ou dentaire (p. ex. extraction dentaire) et en cas de blessures ou de saignements spontanés. Comme votre tendance aux saignements pourrait être augmentée, le médecin traitant doit être informé que vous prenez Valproate Retard EG, afin de pouvoir vérifier votre coagulation sanguine.

- Si vous prenez également des médicaments qui empêchent le sang de coaguler (p. ex. des antagonistes de la vitamine K) ; votre tendance à saigner peut être augmentée. Votre coagulation sanguine doit donc être vérifiée régulièrement.
- Si vous prenez également de l'acide acétylsalicylique (« AAS »), car la concentration d'acide valproïque (la substance active active de Valproate Retard EG) dans votre sang peut augmenter

#### Atteinte du foie et/ou du pancréas

Peu fréquemment, une grave atteinte du foie a été observée, et rarement une atteinte pancréatique. Les patients, en particulier les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants, doivent être étroitement surveillés par un médecin à cet égard, en particulier pendant les six premiers mois de traitement.

Les lésions au foie et/ou au pancréas peuvent être précédées de signes non spécifiques qui surviennent généralement soudainement, p. ex. récurrence des crises, augmentation de la fréquence ou de la gravité des crises, troubles de la conscience avec confusion, agitation, troubles du mouvement, malaise physique et faiblesse, perte d'appétit, aversion pour des aliments habituels, aversion pour l'acide valproïque, nausées, vomissements, douleurs abdominales hautes, apathie, somnolence, ecchymoses fréquentes qui se remarquent (hématomes), jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), saignements de nez et accumulation de liquide (œdème) dans certaines parties du corps ou dans tout le corps. Si ces symptômes sont persistants ou graves, un médecin doit être prévenu pour décider si le traitement doit être poursuivi.

#### Mesures de détection précoce d'une atteinte du foie et/ou du pancréas

Avant le début du traitement, votre médecin devra obtenir des antécédents médicaux détaillés et procéder à un examen clinique et à des analyses biologiques de laboratoire (surtout en ce qui concerne les troubles métaboliques, les troubles du foie ou du pancréas, la formule sanguine et les troubles de la coagulation sanguine).

Quatre semaines après le début du traitement, un autre examen de suivi des valeurs biologiques doit être effectué.

Chez les patients ne présentant pas de signes cliniques mais présentant des valeurs biologiques anormalement élevées après 4 semaines de traitement, il faut effectuer trois contrôles de suivi à intervalles de maximum 2 semaines, puis une fois par mois jusqu'au 6<sup>e</sup> mois de traitement.

Les parents/soignants doivent informer immédiatement le médecin traitant si des anomalies cliniques surviennent, indépendamment du schéma de visite mentionné.

Chez les **adolescents** (à partir de 15 ans environ) et chez les **adultes**, une surveillance mensuelle des résultats cliniques et des valeurs biologiques est recommandée pendant les six premiers mois, et systématiquement avant le début du traitement.

En l'absence de résultats anormaux après 12 mois de traitement, on considère que 2 à 3 examens médicaux de suivi par an sont suffisants.

#### Remarques

En début de traitement, une prise de poids peut survenir. Vous devez vérifier votre poids régulièrement et convenir de mesures appropriées avec votre médecin si nécessaire.

Valproate Retard EG ne doit pas être utilisé pour la prévention de la migraine (voir également la rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité »).

### **Enfants et adolescents**

Faites particulièrement attention lors de l'utilisation de Valproate Retard EG chez

- les très jeunes enfants qui prennent également d'autres médicaments contre l'épilepsie,
- les enfants et adolescents présentant des handicaps multiples et des formes de crises sévères.

Valproate Retard EG ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans pour le traitement de la manie.

En présence d'états fébriles, Valproate Retard EG ne doit pas être pris en même temps que l'acide acétylsalicylique par les nourrissons, les enfants et les adolescents, sauf si une instruction expresse en ce sens a été donnée par le médecin.

### **Autres médicaments et Valproate Retard EG**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

L'effet et, dans certains cas, les effets secondaires de Valproate Retard EG sont renforcés par les médicaments suivants :

- felbamate (un médicament contre l'épilepsie),
- cimétidine (un médicament contre les ulcères d'estomac),
- érythromycine (un médicament contre les infections bactériennes),
- acide acétylsalicylique (un médicament contre la fièvre et la douleur) : l'acide acétylsalicylique réduit la liaison de l'acide valproïque aux protéines sanguines. Cela peut augmenter l'effet nocif de l'acide valproïque sur le foie. Voir également la rubrique « Enfants et adolescents » sous le point 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Valproate Retard EG » ?

Médicaments réduisant l'effet de Valproate Retard EG :

- phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine (autres médicaments contre l'épilepsie),
- méfloquine (un médicament contre la malaria),
- rifampicine (un médicament contre la tuberculose),
- carbapénèmes (antibiotiques pour le traitement des infections bactériennes, comme l'imipénème, le panipénème et le méropénème).
- Vous devez éviter d'utiliser l'acide valproïque en même temps que les carbapénèmes, car cela pourrait réduire l'efficacité de l'acide valproïque.
- inhibiteurs de protéase tels que le lopinavir ou le ritonavir (médicaments pour le traitement des infections par le VIH),
- cholestyramine (médicament utilisé pour réduire les graisses dans le sang),
- produits contenant des œstrogènes (y compris certains contraceptifs hormonaux),
- métamizole (un médicament utilisé pour traiter la douleur et la fièvre).
- méthotrexate (utilisé pour traiter le cancer ou les maladies inflammatoires).

Médicaments augmentant ou réduisant l'effet de Valproate Retard EG :

- co-administration de fluoxétine (un antidépresseur). Les concentrations sériques d'acide valproïque (la substance active de Valproate Retard EG) peuvent être augmentées ; cependant, des cas de diminution ont également été rapportés.

Valproate Retard EG augmente l'effet et, dans certains cas, les effets secondaires des médicaments suivants :

- phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine, felbamate (médicaments contre l'épilepsie),

- neuroleptiques (médicaments pour traiter les troubles mentaux), benzodiazépines (médicaments pour soulager l'anxiété et la tension), barbituriques (sédatifs), inhibiteurs de la MAO (antidépresseurs) et autres médicaments contre la dépression,
- codéine (médicament contre la toux),
- zidovudine (un médicament pour le traitement des infections par le VIH),
- médicaments qui empêchent la coagulation du sang (p. ex. les antagonistes de la vitamine K ou l'acide acétylsalicylique). La tendance aux saignements peut être augmentée.
- rufinamide (médicament contre l'épilepsie) (la prudence est de mise en particulier chez les enfants),
- propofol (un anesthésique),
- nimodipine (médicament destiné au traitement des troubles de la fonction cérébrale).

Chez les enfants, le taux sérique de phénytoïne (un autre médicament contre l'épilepsie) peut être augmenté en cas d'administration en même temps que du clonazépam (une benzodiazépine, un médicament pour soulager l'anxiété et la tension et contre l'épilepsie) et de l'acide valproïque.

Au cours d'un traitement combiné avec des médicaments contenant de l'acide valproïque et du clonazépam (un médicament contre l'épilepsie), un état d'absence (état prolongé de semi-conscience) est survenu chez des patients ayant des antécédents de crises d'absence (une forme spécifique de crise impliquant les deux moitiés du cerveau).

Une patiente atteinte d'un trouble schizo-affectif (trouble mental) a présenté une catatonie (un état de rigidité ne répondant pas aux stimuli externes) alors qu'elle était traitée en même temps par de l'acide valproïque, de la sertraline (un antidépresseur) et de la rispéridone (un neuroleptique).

#### Autres interactions

- Valproate Retard EG n'a pas d'effet sur les taux sériques de lithium.
- L'effet des contraceptifs hormonaux (la « pilule ») n'est pas réduit.
- Chez les patients diabétiques, des résultats faux positifs peuvent s'observer lors des analyses urinaires des corps cétoniques, étant donné que l'acide valproïque lui-même est partiellement métabolisé en corps cétoniques.
- D'autres médicaments qui exercent une charge sur le métabolisme du foie peuvent augmenter le risque de développer des lésions du foie, comme le cannabidiol (utilisé pour traiter l'épilepsie et d'autres affections).
- Lorsque l'acide valproïque a été administré en même temps que le topiramate (un médicament contre l'épilepsie), des signes de lésions cérébrales (encéphalopathie) et/ou une augmentation des taux d'ammoniac dans le sang (hyperammoniémie) ont été rapportés.
- Si Valproate Retard EG est utilisé avec de l'acétazolamide (un médicament utilisé pour traiter le glaucome), il peut y avoir une augmentation des taux d'ammoniac dans le sang, avec un risque de lésions cérébrales (encéphalopathie).
- Si l'acide valproïque est utilisé en même temps que le phénobarbital ou la phénytoïne, les taux d'ammoniac dans le sang peuvent augmenter. Votre médecin vous surveillera attentivement pour cela.
- Lorsqu'ils sont utilisés en même temps, l'acide valproïque et la quétiapine (un médicament utilisé pour traiter des troubles psychiatriques) peuvent augmenter le risque de diminution du nombre de globules blancs (leucopénie, neutropénie).
- Valproate Retard EG peut diminuer la concentration plasmatique d'olanzapine (un médicament utilisé pour traiter des troubles psychiatriques).

- Certains anti-infectieux contenant du pivalate (par exemple la pivampicilline, l'adéfovir dipivoxil) peuvent augmenter le risque de déficit en carnitine lorsqu'ils sont utilisés en même temps que le valproate.

Votre médecin déterminera si vous devez arrêter d'autres médicaments que vous utilisez ou si le traitement peut être poursuivi.

### **Valproate Retard EG avec des aliments, boissons et de l'alcool**

Consommer de l'alcool en même temps que Valproate Retard EG peut réduire ou augmenter l'effet de Valproate Retard EG, ainsi que ses effets secondaires. Vous devez donc éviter la consommation d'alcool pendant le traitement.

La biodisponibilité de Valproate Retard EG n'est pas significativement affectée par une prise d'aliments simultanée.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

#### **Conseil important à l'attention des femmes**

##### Trouble bipolaire

- Pour le trouble bipolaire, vous ne devez pas utiliser EG si vous êtes enceinte.
- Pour le trouble bipolaire, si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre Valproate Retard EG sauf si vous utilisez une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Valproate Retard EG. N'arrêtez pas de prendre Valproate Retard EG ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous donnera des conseils supplémentaires.

##### Épilepsie

- Pour l'épilepsie, vous ne devez pas utiliser Valproate Retard EG si vous êtes enceinte sauf si aucun autre traitement n'est efficace pour vous.
- Pour l'épilepsie, si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre Valproate Retard EG sauf si vous utilisez une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Valproate Retard EG. N'arrêtez pas de prendre Valproate Retard EG ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous donnera des conseils supplémentaires.

##### Les risques du valproate lorsqu'il est pris pendant la grossesse (quelle que soit la maladie pour laquelle le valproate est utilisé)

- Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous prévoyez d'avoir un enfant ou si vous êtes enceinte.
- Le valproate expose à un risque s'il est pris pendant la grossesse. Plus la dose est élevée, plus les risques sont élevés, mais toutes les doses comportent un risque, de même que l'utilisation du valproate en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'épilepsie.
- Ce médicament peut provoquer de graves malformations de naissance et, après la naissance, peut affecter le développement physique et mental de l'enfant au fur et à mesure de sa croissance. Les malformations de naissance les plus fréquemment rapportées incluent le *spina bifida* (malformation osseuse de la colonne vertébrale), des malformations de la face, du crâne, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux ainsi que des atteintes des membres et multiples malformations associées affectant plusieurs organes et parties du corps. Les malformations de naissance sont susceptibles d'entraîner des handicaps qui peuvent être graves.

- Des problèmes auditifs ou une surdité ont été signalés chez les enfants exposés au valproate pendant la grossesse.
- Des malformations oculaires ont été rapportées chez des enfants exposés au valproate pendant la grossesse en association à d'autres malformations de naissance. Ces malformations oculaires peuvent affecter la vision.
- Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, vous avez un risque plus élevé que les autres femmes d'avoir un enfant atteint de malformations nécessitant un traitement médical. Comme le valproate est utilisé depuis de nombreuses années, il est connu que, chez les femmes qui prennent du valproate, environ 11 nouveau-nés sur 100 naissent avec des malformations de naissance. Cela par comparaison à 2 à 3 nouveau-nés sur 100 chez des femmes non épileptiques.
- On estime que jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse peuvent avoir des problèmes de développement psychomoteur dans leur petite enfance. Les enfants concernés peuvent marcher et parler plus tardivement, ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et ont des difficultés de langage et de mémoire.
- Des troubles appartenant au spectre de l'autisme sont plus souvent diagnostiqués chez les enfants exposés au valproate et des données probantes indiquent que les enfants exposés au valproate pendant la grossesse sont plus susceptibles de développer les symptômes du trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).
- Avant de vous prescrire ce médicament, votre médecin vous aura expliqué les risques possibles pour votre bébé en cas de grossesse pendant la prise de valproate. Si vous décidez plus tard que vous voulez avoir un enfant, vous ne devez pas cesser de prendre votre médicament ni arrêter votre méthode de contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin.
- Si vous êtes un parent ou si vous prenez soin d'un enfant de sexe féminin traitée par valproate, vous devez contacter le médecin dès que cette enfant a ses premières règles.
- Certains contraceptifs hormonaux (pilules contraceptives contenant des œstrogènes) peuvent diminuer le taux de valproate dans votre sang. Assurez-vous de discuter avec votre médecin de la méthode de contraception qui vous convient le mieux.
- Si vous essayez d'être enceinte, interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique peut diminuer le risque général de *spina bifida* et de fausse couche précoce associé à toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations de naissance associé à l'utilisation du valproate.
- Si vous avez pris des médicaments contenant de l'acide valproïque pendant la grossesse, les valeurs de coagulation sanguine (plaquettes, fibrinogène) et les facteurs de coagulation doivent être étudiés et des tests de coagulation doivent être effectués chez le nouveau-né, en raison d'éventuels troubles de la coagulation sanguine.
- Des symptômes de sevrage (tels qu'agitation, mouvements excessifs, tremblements, crampes et difficulté à téter) peuvent survenir chez les nouveau-nés dont les mères ont été traitées par des médicaments contenant de l'acide valproïque au cours des trois derniers mois de la grossesse.
- Des cas d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ont été rapportés chez des nouveau-nés dont la mère avait pris du valproate au cours des trois derniers mois de grossesse.
- Des cas d'hypothyroïdie (glande thyroïde trop faiblement active) ont été décrits chez des nouveau-nés dont les mères épileptiques avaient pris du valproate pendant la grossesse.

**Veillez choisir la situation qui s'applique à votre cas parmi la liste ci-dessous et lire le paragraphe correspondant :**

- JE COMMENCE UN TRAITEMENT PAR VALPROATE RETARD EG
- JE PRENDS VALPROATE RETARD EG ET JE NE PRÉVOIS PAS D'AVOIR UN ENFANT
- JE PRENDS VALPROATE RETARD EG ET JE PRÉVOIS D'AVOIR UN ENFANT
- JE SUIS ENCEINTE ET JE PRENDS VALPROATE RETARD EG

### **JE COMMENCE UN TRAITEMENT PAR VALPROATE RETARD EG**

Si c'est la première fois que Valproate Retard EG vous est prescrit, votre médecin vous aura expliqué les risques pour l'enfant à naître si vous devenez enceinte. Quand vous serez en mesure d'avoir un bébé, vous devrez vous assurer que vous utilisez une méthode de contraception efficace sans interruption tout au long de votre traitement par Valproate Retard EG. Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à votre médecin ou à un centre de planning familial.

#### **Messages-clés :**

- Avant que vous ne débutiez le traitement par Valproate Retard EG, il faut s'assurer que vous n'êtes pas enceinte ; votre médecin doit confirmer cela avec le résultat d'un test de grossesse.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Valproate Retard EG.
- Vous devez discuter des méthodes de contraception appropriées avec votre médecin. Votre médecin vous donnera des informations sur la prévention d'une grossesse et pourra vous orienter vers un spécialiste qui vous donnera des conseils en matière de contraception.
- Vous devez consulter régulièrement (au moins une fois par an) un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du trouble bipolaire ou de l'épilepsie. Lors de cette consultation, votre médecin s'assurera que vous êtes consciente des risques et que vous avez compris les conseils liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Si vous souhaitez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

### **JE PRENDS VALPROATE RETARD EG ET JE NE PRÉVOIS PAS D'AVOIR UN ENFANT**

Si vous poursuivez le traitement par Valproate Retard EG mais que vous ne prévoyez pas d'avoir un enfant, assurez-vous d'utiliser une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée de votre traitement par Valproate Retard EG. Pour obtenir des conseils sur une méthode de contraception, adressez-vous à votre médecin ou à un centre de planning familial.

#### **Messages-clés :**

- Vous devez utiliser au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Valproate Retard EG.
- Vous devez discuter de la contraception avec votre médecin. Votre médecin vous donnera des informations sur la prévention d'une grossesse et pourra vous orienter vers un spécialiste qui vous donnera des conseils en matière de contraception.
- Vous devez consulter régulièrement (au moins une fois par an) un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du trouble bipolaire ou de l'épilepsie. Lors de cette consultation, votre médecin s'assurera que vous êtes consciente des risques et que vous avez compris les conseils liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Si vous souhaitez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

### **JE PRENDS VALPROATE RETARD EG ET JE PRÉVOIS D'AVOIR UN ENFANT**

Si vous prévoyez d'avoir un enfant, prenez d'abord rendez-vous avec votre médecin.

N'arrêtez pas de prendre Valproate Retard EG ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous donnera des conseils supplémentaires.

Les bébés nés de mères traitées par valproate présentent un risque grave de malformations de naissance et de troubles du développement qui peuvent entraîner un lourd handicap. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires et vous orientera vers un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du trouble bipolaire ou de l'épilepsie afin de pouvoir évaluer précocement d'autres traitements possibles. Votre spécialiste pourra mettre en place différentes mesures pour que votre grossesse se déroule au mieux et que les risques pour vous et l'enfant à naître soient réduits autant que possible.

Il se peut que votre spécialiste décide de modifier la dose de Valproate Retard EG ou de vous faire passer à un autre médicament, ou d'arrêter le traitement par Valproate Retard EG, longtemps avant que vous ne deveniez enceinte – ceci afin de s'assurer que votre maladie est stable.

Si vous essayez d'être enceinte, interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique peut diminuer le risque général de *spina bifida* et de fausse couche précoce associé à toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations de naissance associé à l'utilisation du valproate.

**Messages-clés :**

- N'arrêtez pas de prendre Valproate Retard EG sauf si votre médecin vous a dit de le faire.
- N'arrêtez pas d'utiliser vos méthodes de contraception avant d'en avoir parlé à votre médecin et d'avoir élaboré avec lui un plan permettant de maintenir votre maladie sous contrôle tout en réduisant les risques pour votre bébé.
- Prenez d'abord rendez-vous avec votre médecin. Lors de cette consultation, votre médecin s'assurera que vous êtes consciente des risques et que vous avez compris les conseils liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Votre médecin tentera de vous faire passer à un autre médicament ou arrêtera le traitement par Valproate Retard EG, longtemps avant que vous ne deveniez enceinte.
- Prenez rendez-vous en urgence avec votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez l'être.

**JE SUIS ENCEINTE ET JE PRENDS VALPROATE RETARD EG**

N'arrêtez pas de prendre Valproate Retard EG sans que votre médecin ne vous l'ait demandé; cela pourrait aggraver votre maladie. Prenez rendez-vous en urgence avec votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez l'être. Votre médecin vous donnera des conseils supplémentaires.

Les bébés nés de mères traitées par valproate présentent un risque grave de malformations de naissance et de troubles du développement qui peuvent entraîner un lourd handicap.

Vous serez adressée à un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge du trouble bipolaire ou de l'épilepsie, afin que des autres traitements possibles puissent être évalués.

Dans les situations exceptionnelles où Valproate Retard EG est l'unique option de traitement disponible pendant votre grossesse, vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre maladie et la surveillance du développement de l'enfant à naître. Vous et votre partenaire pourrez recevoir des conseils et de l'aide concernant une grossesse sous valproate.

Interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique peut diminuer le risque général de *spina bifida* et de fausse couche précoce associé à toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations de naissance associé à l'utilisation du valproate.

**Messages-clés :**

- Prenez rendez-vous en urgence avec votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez l'être.
- N'arrêtez pas de prendre Valproate Retard EG sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.
- Assurez-vous d'être orientée vers un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire pour évaluer la nécessité d'autres options de traitement.
- Vous devez bénéficier de conseils approfondis sur les risques liés à la grossesse, notamment la tératogénicité (malformations de naissance) et les effets sur le développement physique et mental des enfants.
- Assurez-vous d'être orientée vers un médecin spécialisé en surveillance prénatale afin de détecter d'éventuels cas de malformations.

**Assurez-vous d'avoir lu la brochure d'information patiente remis par votre médecin spécialiste. Votre médecin discutera avec vous du formulaire annuel d'accord de soins et vous demandera de le signer et de le conserver. Votre pharmacien vous remettra par ailleurs une carte patiente qui vous rappelle les risques liés à la prise de valproate pendant la grossesse.**

**Informations importantes à l'attention des patients de sexe masculin**

*Risques potentiels liés à la prise de valproate dans les 3 mois précédant la conception d'un enfant*

Une étude suggère un risque potentiel de troubles du développement moteur et mental (problèmes de développement dans la petite enfance) chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les 3 mois précédant la conception. Dans cette étude, environ 5 enfants sur 100 nés de pères traités par valproate ont présenté de tels troubles, comparativement à environ 3 enfants sur 100 nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam (autres médicaments pouvant être utilisés pour traiter votre maladie). Le risque n'est pas connu pour les enfants nés de pères ayant arrêté le traitement par valproate plus de 3 mois avant la conception (temps nécessaire pour former de nouveaux spermatozoïdes) ou depuis plus longtemps. L'étude présente des limites, il n'est donc pas certain que le risque augmenté de troubles du développement moteur et mental suggéré par cette étude soit causé par valproate. Le nombre de patients inclus dans l'étude n'était pas suffisant pour déterminer les types particuliers de troubles du développement moteur et mental que les enfants sont susceptibles de développer.

Par mesure de précaution, votre médecin discutera avec vous :

- Le risque potentiel chez les enfants nés de pères traités par valproate
- La nécessité d'envisager une contraception efficace pour vous et votre partenaire féminine pendant le traitement et pendant les 3 mois après l'arrêt du valproate.
- La nécessité de consulter votre médecin lorsque vous prévoyez de concevoir un enfant et avant d'arrêter la contraception.
- La possibilité d'envisager d'autres traitements plus appropriés pouvant être utilisés pour traiter votre maladie, en fonction de votre situation individuelle.

Vous ne devez pas faire de don de sperme pendant le traitement par valproate et au moins 3 mois après l'arrêt du valproate.

Si vous envisagez d'avoir un enfant, parlez-en à votre médecin.

Si votre partenaire débute une grossesse alors que vous preniez du valproate dans les 3 mois précédant la conception et si vous avez des questions, contactez votre médecin. N'arrêtez pas votre traitement sans en parler à votre médecin. L'arrêt de votre traitement vous expose à la réapparition de vos symptômes.

Vous devez consulter régulièrement votre médecin. Pendant cette consultation, votre médecin discutera avec vous des précautions associées à l'utilisation du valproate et de la possibilité d'autres traitements pouvant être utilisés pour traiter votre maladie, selon votre situation individuelle.

Assurez-vous de lire le guide patient qui vous sera remis par votre médecin. Une carte patient vous sera également remise par votre pharmacien pour vous rappeler les risques potentiels du valproate.

#### Allaitement

De petites quantités d'acide valproïque sont excrétées dans le lait maternel. Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

#### Fertilité

Ce médicament peut altérer votre capacité à engendrer un enfant. Des rapports de cas ont montré que ces effets sont généralement réversibles après l'arrêt de la prise de la substance active ou après une réduction de la dose. N'arrêtez pas votre traitement sans d'abord en parler à votre médecin.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous ne devez conduire aucun véhicule ni utiliser de machines sans consulter votre médecin.

Au début du traitement par Valproate Retard EG et à des doses plus élevées ou lorsque le médicament est pris en même temps que d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central, des effets sur le système nerveux central tels que somnolence ou confusion peuvent altérer la capacité de réaction à un point tel que – quel que soit l'effet de l'affection sous-jacente traitée – l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est altérée. Cela s'applique particulièrement en interaction avec l'alcool.

#### **Valproate Retard EG contient du sodium**

##### *300 mg*

Ce médicament contient jusqu'à 29,1 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par comprimé à libération prolongée. Cela équivaut à 1,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

##### *500 mg*

Ce médicament contient jusqu'à 48,5 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par comprimé à libération prolongée. Cela équivaut à 2,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

### **3. Comment prendre Valproate Retard EG ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Vous ne devez pas modifier votre traitement ou votre dose sans d'abord consulter votre médecin.

### Filles et femmes en âge de procréer

Le traitement par Valproate Retard EG doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste dans le traitement de l'épilepsie ou des troubles bipolaires.

### Patients de sexe masculin

Il est recommandé que le traitement par soit initié et surveillé par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie du trouble bipolaire - voir rubrique 2 Informations importantes à l'attention des patients de sexe masculin.

### **Manie**

La dose quotidienne doit être déterminée et contrôlée de manière individuelle par votre médecin.

### Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 750 mg. La dose doit être augmentée aussi rapidement que possible pour atteindre la dose efficace la plus faible produisant l'effet clinique souhaité.

### Dose quotidienne moyenne

La dose quotidienne recommandée est généralement comprise entre 1 000 mg et 2 000 mg (équivalent à 3½ - 6½ comprimés de 300 mg à libération prolongée ou 2 à 4 comprimés de 500 mg à libération prolongée). La dose doit être adaptée individuellement à votre tableau clinique.

Le traitement de la manie doit être adapté individuellement en utilisant la dose efficace la plus faible.

### **Épilepsie**

La dose sera déterminée et contrôlée individuellement par votre spécialiste traitant, l'objectif étant d'éviter les crises à la dose la plus faible possible, en particulier pendant la grossesse.

### Posologie

Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose jusqu'à l'obtention de la dose efficace optimale. .

Les comprimés à libération prolongée Valproate Retard EG peuvent être divisés, permettant ainsi une dose individuelle.

Lorsque l'acide valproïque est administré seul (monothérapie), la dose initiale est généralement de 5 à 10 mg d'acide valproïque/kg de poids corporel. Par la suite, la dose quotidienne est progressivement augmentée tous les 4 à 7 jours, d'environ 5 mg d'acide valproïque/kg de poids corporel, jusqu'à atteindre la dose permettant de contrôler les crises.

Dans certains cas, l'effet complet ne s'observe qu'après 4 à 6 semaines. Par conséquent, les doses quotidiennes ne doivent pas être augmentées trop tôt au-dessus des niveaux moyens.

En général, au cours d'un traitement à long terme, la dose moyenne recommandée par jour est de :

- 30 mg d'acide valproïque/kg de poids corporel/jour pour les enfants,
- 25 mg d'acide valproïque/kg de poids corporel/jour pour les adolescents,
- 20 mg d'acide valproïque/kg de poids corporel/jour pour les adultes et les patients âgés.

Les doses quotidiennes suivantes sont donc recommandées à titre indicatif :

*Valproate Retard EG 300 mg*

Âge	Poids corporel (kg)	Dose moyenne <sup>1</sup> (mg/jour)	Nombre de comprimés à libération prolongée
Adultes	À partir d'env. 60	1 200 – 2 100	4 - 7
Pour les adolescents âgés de 14 ans et plus	Env. 40 - 60	1 000 – 1 500	3½ - 5
Enfants <sup>2</sup>			
3 - 6 mois	Environ 5,5 - 7,5	150	Voir remarques
6 - 12 mois	Environ 7,5 - 10	150 - 300	Voir remarques
1 - 3 ans	Environ 10 - 15	300 - 450	Voir remarques
3 - 6 ans	Environ 15 - 25	450 - 750	1½ - 2½
7 - 14 ans	Environ 25 - 40	750 – 1 200	2½ - 4

*Valproate Retard EG 500 mg*

Âge	Poids corporel (kg)	Dose moyenne <sup>1</sup> (mg/jour)	Nombre de comprimés à libération prolongée
Adultes	À partir d'env. 60	1 200 – 2 100	2½ - 4
Pour les adolescents âgés de 14 ans et plus	Environ 40 - 60	1 000 – 1 500	2 - 3
Enfants <sup>2</sup>			
3 - 6 mois	Environ 5,5 - 7,5	150	Voir remarques
6 - 12 mois	Environ 7,5 - 10	150 - 300	Voir remarques
1 - 3 ans	Environ 10 - 15	300 - 450	Voir remarques
3 - 6 ans	Environ 15 - 25	450 - 750	Voir remarques
7 - 14 ans	Environ 25 - 40	750 – 1 200	1½ - 2

<sup>1</sup> Les détails réfèrent à des mg de valproate de sodium.

<sup>2</sup> Remarques :

Pour les enfants jusqu'à 3 ans, il convient d'utiliser de préférence des formes d'administration disponibles ayant une teneur plus faible en substance active (par exemple une solution).

Pour les enfants jusqu'à 6 ans, les formes d'administration disponibles avec une teneur plus faible en substance active [par exemple solution ou comprimés de 150 mg (½ comprimé de 300 mg)] conviennent particulièrement.

Patients atteints de troubles rénaux

Votre médecin peut décider d'ajuster votre dose.

Patients présentant un manque de protéines dans le sang

Si vous souffrez d'un manque de protéines dans le sang, il se peut que le taux sanguin de la substance active (acide valproïque) de Valproate Retard EG soit augmenté. Votre médecin doit ajuster la dose quotidienne que vous recevez, si nécessaire en prescrivant une dose plus faible.

Remarques concernant le changement de traitement

Si vous devez passer à un traitement par Valproate Retard EG alors que vous venez d'un autre antiépileptique contenant la même substance active ou d'un antiépileptique contenant une substance active différente, ce passage doit être effectué selon les instructions de votre médecin traitant.

Chez la plupart des patients précédemment traités par des formes d'administration à libération non prolongée, le passage à la forme à libération prolongée peut se faire immédiatement ou en quelques jours. Dans ce cas, la dose précédemment administrée doit être maintenue. Une réduction de la dose est possible après la diminution des crises.

Si Valproate Retard EG est pris en association avec d'autres antiépileptiques, la dose d'antiépileptiques prise jusqu'à présent, en particulier celle de phénobarbital, doit être immédiatement réduite. Si la prise du médicament précédent est arrêtée, cela doit se faire de manière progressive.

D'autres médicaments contre l'épilepsie accélèrent la dégradation de l'acide valproïque. Si ces médicaments sont arrêtés, la concentration sanguine d'acide valproïque augmentera lentement ; la concentration sérique d'acide valproïque doit donc être surveillée pendant une période de 4 à 6 semaines après l'arrêt du co-médicament. Si nécessaire, il faut réduire la dose quotidienne de Valproate Retard EG.

La concentration sérique (déterminée avant la première dose quotidienne) ne doit pas dépasser 100 mg/l. Le succès du traitement n'est pas directement lié à la dose quotidienne ou à la concentration de la substance active dans le sérum. Ainsi, la dose doit être essentiellement basée sur le contrôle des crises.

La dose quotidienne de Valproate Retard EG peut être divisée en 1 - 2 administrations uniques.

### **Mode d'administration**

Il faut prendre les comprimés à libération prolongée de préférence entiers (ou coupés en deux), sans les mâcher, 1 heure avant les repas (sur un estomac vide le matin) avec une quantité abondante de liquide (p. ex. un verre d'eau). Il est recommandé de ne pas utiliser de boissons gazeuses telles que de l'eau minérale ou boisson similaire lors de la prise des comprimés à libération prolongée.

### **Durée d'utilisation**

Les traitements de l'épilepsie et de la manie sont des thérapies à long terme. Un médecin spécialisé doit déterminer de manière individuelle la durée du traitement et le mode d'arrêt du traitement par Valproate Retard EG. En règle générale, une diminution progressive de la dose ou l'arrêt de ce médicament dans le traitement de l'épilepsie peut être envisagé, au plus tôt, après deux ou trois ans sans crises. La diminution progressive ou l'arrêt de ce médicament doit être effectué en réduisant graduellement la dose quotidienne prise sur une période de un à deux ans.

L'expérience acquise avec l'acide valproïque dans le cadre d'une utilisation à long terme, en particulier chez les enfants de moins de 6 ans, est limitée.

Si vous avez l'impression que l'effet de Valproate Retard EG est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre médecin.

Occasionnellement, les composants des comprimés à libération prolongée peuvent être visibles dans les selles, sous forme de résidus blancs. Cela ne signifie toutefois pas que l'effet du

médicament est altéré, car la substance active est libérée de la structure (matrice) du comprimé lors du passage dans l'intestin.

#### **Si vous avez pris plus de Valproate Retard EG que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris trop de Valproate Retard EG, prenez immédiatement contact avec votre médecin, votre pharmacien ou le Centre Antipoison (070/245.245).

Informez immédiatement un médecin afin qu'il puisse prendre les mesures nécessaires en cas de besoin. Les effets indésirables répertoriés sous « Effets secondaires » peuvent survenir de manière plus intense, comme une tendance accrue à faire des crises et des troubles du comportement, tant chez les adultes que chez les enfants. Des décès isolés sont survenus à la suite d'une surdose massive.

#### **Si vous oubliez de prendre Valproate Retard EG**

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous oubliez de prendre. Veuillez continuer à prendre votre médicament tel que prescrit.

#### **Si vous arrêtez de prendre Valproate Retard EG**

Ne modifiez pas, n'interrompez pas ou n'arrêtez pas prématurément le traitement sans autorisation. Veuillez d'abord en parler à votre médecin traitant s'il se produit une intolérance ou des modifications de votre tableau clinique. Sinon, vous pourriez mettre en péril le succès du traitement et déclencher de nouvelles crises.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les catégories suivantes sont utilisées pour exprimer la fréquence des effets secondaires :

Très fréquent :	Chez plus de 1 patient sur 10 traités
Fréquent :	1 à 10 patients sur 100 traités
Peu fréquent :	1 à 10 patients traités sur 1 000 traités
Rare :	1 à 10 patients sur 10 000 traités
Très rare :	Moins de 1 patient sur 10 000 traités
Fréquence indéterminée :	La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Informez votre médecin ou votre pharmacien si l'un des effets indésirables suivants devient sérieux ou dure plus longtemps que quelques jours ; vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical :

#### **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)**

Rare : Malformation des cellules sanguines précurseurs dans la moelle osseuse (syndrome myélodysplasique, comme mis en évidence par la formule sanguine).

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

- Fréquent : Nombre réduit de globules rouges (anémie), de plaquettes (thrombocytopenie) ou nombre considérablement réduit de globules blancs (leucopénie).
- Peu fréquent : Nombre très réduit de toutes les cellules sanguines (pancytopenie).
- Rare : Fonction altérée de la moelle osseuse avec diminution du nombre de globules blancs (lymphopénie, neutropénie), avec une diminution importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose), avec une formation déficitaire de globules rouges (aplasie) ou avec formation d'une hypertrophie des globules rouges en nombres normaux (macrocytose) ou réduits (anémie macrocytaire). Ceci est mis en évidence par la formule sanguine et se manifeste parfois par des signes tels que de la fièvre et des difficultés respiratoires.

### **Affections endocriniennes**

- Peu fréquent : Augmentation des taux d'hormone antidiurétique (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, SIADH), croissance excessive de la pilosité chez la femme, apparition de caractéristiques masculines chez la femme, acné, perte de cheveux ressemblant à une calvitie masculine et/ou augmentation des taux d'androgènes.
- Rare : Thyroïde sous-active, ce qui peut entraîner de la fatigue ou une prise de poids.

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

- Très fréquent : Augmentation isolée et modérée du taux d'ammoniac dans le sang (hyperammoniémie) sans modification des tests de la fonction du foie, mais avec des symptômes du système nerveux central dans des cas isolés, tels que des troubles de l'équilibre et de la coordination, de la fatigue ou une diminution de la vigilance, en association avec des vomissements. Si vous éprouvez ces symptômes, informez-en votre médecin Immédiatement. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux urgents (voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions »).
- Fréquent : Prise de poids (facteur de risque de développer des kystes ovariens) ou perte de poids, augmentation de l'appétit ou encore perte d'appétit ; diminution de la concentration de sodium dans le sang (hyponatrémie) pouvant entraîner de la confusion.
- Rare : Obésité
- Fréquence indéterminée : Diminution des taux de carnitine (mise en évidence par des tests sanguins ou musculaires).

### **Affections psychiatriques**

- Fréquent : États confusionnels, hallucinations (voir, sentir ou entendre des choses qui n'existent pas), agressivité<sup>3</sup>, agitation<sup>3</sup>, perturbation de l'attention<sup>3</sup>.
- Peu fréquent : Irritabilité, hyperactivité.
- Rare : Comportement anormal<sup>3</sup>, troubles d'apprentissage<sup>3</sup>, hyperactivité mentale et physique (psychomotrice)<sup>3</sup>.

### **Affections du système nerveux**

- Très fréquent : Tremblement (tremor).
- Fréquent : Troubles extrapyramidaux (troubles du mouvement affectant l'activité musculaire régulée par le cerveau, tels que des contractions musculaires incontrôlables ; troubles qui restent parfois permanents), état de stupeur<sup>3</sup>, somnolence, crises épileptiques (convulsions)<sup>4</sup>, troubles de la mémoire, maux

de tête, mouvements involontaires des yeux (nystagmus), étourdissements et sensations cutanées anormales/picotements (paresthésie).

Peu fréquent : Coma<sup>4</sup>, lésions cérébrales<sup>4</sup> (encéphalopathie), apathie<sup>4</sup> (léthargie), syndrome parkinsonien, disparaissant rapidement après l'arrêt du traitement par l'acide valproïque, augmentation du tonus musculaire (spasticité), altération de la coordination des mouvements (ataxie), telle qu'une démarche instable, une aggravation des crises (voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

Des signes de lésions cérébrales (encéphalopathie) ont été décrits peu après l'utilisation de médicaments contenant de l'acide valproïque ; ces signes ont disparu après l'arrêt du traitement. Dans certains cas, ceux-ci ont été associés à une augmentation des taux d'ammoniac, ainsi qu'à une augmentation du taux de phénobarbital lors d'un traitement combiné avec le phénobarbital.

Rare : Vision double, altération marquée des performances mentales (démence) qui régresse après l'arrêt du traitement, parfois associée à une perte de tissu cérébral ; légère diminution des performances mentales (trouble cognitif). Des troubles cérébraux (encéphalopathie chronique) accompagnés de troubles de la fonction cérébrale et des performances mentales ont été rapportés dans de rares cas, en particulier à des doses plus élevées ou lors d'une prise en même temps que d'autres médicaments contre l'épilepsie.

Fréquence indéterminée : Somnolence.

Dans le traitement à **long terme** par Valproate Retard EG, en particulier lorsqu'il est pris en même temps que la phénytoïne (un autre médicament contre l'épilepsie), des signes de lésions cérébrales (encéphalopathie) peuvent survenir : augmentation des crises convulsives, léthargie, stupeur, diminution du tonus musculaire (hypotonie musculaire) et modifications générales sévères dans les enregistrements des ondes cérébrales (EEG).

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

Fréquent : Perte auditive (parfois permanente).

Fréquence indéterminée : Acouphènes (bourdonnements d'oreille).

#### **Affections vasculaires**

Fréquent : Ecchymoses ou saignements spontanés (voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions » et « Grossesse, allaitement et fertilité »).

Peu fréquent : Inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite).

#### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Peu fréquent : Difficultés respiratoires et douleurs dues à une péritonite/accumulation de liquide entre les poumons et la poitrine (épanchement pleural).

#### **Affections gastro-intestinales**

Très fréquent : Nausées.

Fréquent : Vomissements, troubles des gencives (principalement développement excessif des gencives), inflammation de la muqueuse buccale (plaies, gonflement, ulcères et sensation de brûlure dans la bouche), diarrhée, surtout au début du traitement, ainsi que douleurs abdominales hautes, qui disparaissent généralement après quelques jours sans arrêt du traitement.

Peu fréquent : Atteinte pancréatique, entraînant parfois la mort (voir également « Avertissement » dans la rubrique 2 « Avertissements et précautions »), augmentation de la salivation (surtout en début de traitement).

### **Affections hépatobiliaires**

Fréquent : Lésions graves (parfois mortelles) du foie, indépendantes de la dose (voir également « Avertissement » dans la rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

### **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés**

Fréquent : Hypersensibilité, chute des cheveux transitoire et/ou dose-dépendante (c.-à-d. proportionnelle à la dose prise), anomalies au niveau des ongles et du lit de l'ongle.

Peu fréquent : Gonflement (angio-œdème) accompagné de papules douloureuses et associées à des démangeaisons, généralement au niveau des yeux, des lèvres, de la gorge et du larynx et parfois des mains, des pieds et de la région génitale ; éruption cutanée, modifications des cheveux et de la pilosité (p. ex. altération de la structure des cheveux, changement de couleur des cheveux, développement anormal de la pilosité).

Rare : Réactions cutanées graves : cloques, décollement ou saignement de la peau (incluant les lèvres, les yeux, la bouche, le nez, les organes génitaux, les mains ou les pieds) avec ou sans éruption cutanée, s'accompagnant parfois de symptômes pseudo-grippaux tels que fièvre, frissons ou douleurs musculaires (syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell) ; éruption cutanée (en particulier sur les paumes des mains et les plantes des pieds) ou lésions cutanées ayant l'aspect d'un anneau rose/rouge et un centre pâle pouvant provoquer des démangeaisons, des squames ou se remplir de liquide (érythème polymorphe) ; syndrome avec symptômes d'origine médicamenteuse, comme éruption cutanée, fièvre et gonflement des ganglions lymphatiques et associé à l'augmentation de certains globules blancs (éosinophilie) et atteinte possible d'autres organes (DRESS).

### **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif**

Des cas de diminution de la densité osseuse (ostéopénie et ostéoporose) et même des fractures osseuses ont été rapportés. Veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez des antiépileptiques depuis longtemps, si on vous a diagnostiqué de l'ostéoporose ou si vous prenez également de la cortisone ou d'autres hormones stéroïdes.

Rare : Réactions du système de défense de l'organisme contre le tissu conjonctif de l'organisme, accompagnées de signes tels que des douleurs articulaires, un épuisement et une éruption cutanée (lupus érythémateux disséminé, voir également la section 2 « Avertissements et précautions »), dégradation musculaire grave accompagnée d'une faiblesse musculaire et de douleurs musculaires. (rhabdomyolyse).

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

Fréquent : Incontinence urinaire (miction involontaire)

Peu fréquent : Insuffisance rénale, les signes incluent une réduction du débit urinaire. Informez immédiatement votre médecin si cet effet secondaire grave se produit. Si vous présentez l'un de ces symptômes, vous pourriez avoir besoin d'une prise en charge médicale urgente.

Rare : Énurésie (vessie faible) ou urgence urinaire accrue, maladie inflammatoire des reins (néphrite tubulo-interstitielle), uriner beaucoup et avoir soif (syndrome de Fanconi) avec excrétion de phosphate, de glucose et de certains composants

protéiques, ainsi qu'une trop grande quantité d'acide dans le corps. (acidose métabolique).

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

Fréquent : Règles douloureuses (dysménorrhée).

Peu fréquent : Règles irrégulières ou absence de règles (aménorrhée)

Rare : Infertilité masculine, qui disparaît généralement après l'arrêt du traitement ou peut disparaître après une réduction de la dose. N'arrêtez pas votre traitement sans d'abord en parler à votre médecin.

Augmentation des quantités de testostérone (une hormone sexuelle) dans le sang et kystes ovariens (ovaires polykystiques).

**Troubles congénitaux, familiaux et génétiques**

(voir rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité »).

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

Peu fréquent : Diminution de la température corporelle (hypothermie), rétention d'eau dans les bras et/ou les jambes (œdème périphérique).

**Investigations**

Rare : Troubles de la coagulation sanguine, reconnaissables par des résultats de laboratoire anormaux lors des tests de coagulation sanguine (voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions » et « Grossesse, allaitement et fertilité »). Diminution des taux de vitamine B7 dans le corps (carence en biotine).

**Autre**

Si des effets secondaires **indépendants de la dose** surviennent, ou si des signes possibles d'une atteinte du foie ou du pancréas apparaissent (voir également « Avertissement » dans la rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Valproate Retard EG »), veuillez en informer immédiatement votre médecin, qui décidera de poursuivre ou non le traitement par Valproate Retard EG.

**Effets secondaires supplémentaires chez les enfants**

Certains effets secondaires du valproate surviennent plus fréquemment chez les enfants ou sont plus graves que chez les adultes. Ceux-ci comprennent des lésions au foie, une inflammation du pancréas (pancréatite), une agressivité, une agitation, des troubles de l'attention, un comportement anormal, une hyperactivité mentale et physique (psychomotrice) et des troubles d'apprentissage.

<sup>3</sup> Ces effets indésirables ont été principalement observés chez les enfants.

<sup>4</sup> Des cas ont été décrits dans lesquels un état de stupeur et d'apathie - pouvant évoluer vers un état comateux transitoire ou des lésions cérébrales (encéphalopathie) - sont survenus, parfois accompagnés d'une augmentation de la fréquence des crises, et en particulier en cas d'administration en même temps que du phénobarbital ou du topiramate ou lorsque la dose a été rapidement augmentée. Ces symptômes ont disparu après une réduction de la dose ou un arrêt du traitement.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

**Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Valproate Retard EG ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette /la boîte/le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### **Ce que contient Valproate Retard EG 300 mg**

La substance active est le valproate de sodium.

1 comprimé à libération prolongée contient 200 mg de valproate de sodium et 87 mg d'acide valproïque (ce qui équivaut à 300 mg de valproate de sodium).

Les autres composants sont: Acésulfame potassium, copolymère basique de méthacrylate de butyle, sébacate de dibutyle, hypromellose, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium, silice colloïdale hydratée, dioxyde de titane (E171).

### **Aspect de Valproate Retard EG 300 mg et contenu de l'emballage extérieur**

Valproate Retard EG 300 mg sont des comprimés à libération prolongée blancs, allongés et portant une barre de cassure des deux côtés. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Flacon en verre brun muni d'une fermeture en plastique contenant 50, 100, 200 et 500 comprimés à libération prolongée.

Emballage en plaquettes Al/Al contenant 7, 10, 20, 30, 50, 84, 90, 100, 120, 150, 200, 2x100 et 500 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

[Valproate Retard EG est également disponible sous le nom de Valproate Retard EG 500 mg.]

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricants**

*Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché*

EG (Eurogenerics) SA, Esplanade Heysel b22, 1020 Bruxelles

*Fabricants*

STADA Arzneimittel AG, Stadastraße 2–18, 61118 Bad Vilbel, Allemagne

Centrafarm Services B, Van de Reijtstraat 31-E, 4814 NE Breda, Pays-Bas

EG (Eurogenerics) SA, Esplanade Heysel b22, 1020 Bruxelles

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

**BE :** Valproate Retard EG 300 mg, comprimés à libération prolongée

**DE :** Valproat STADA 300 mg Retardtabletten

**IT :** Acido Valproico e Sodio Valproato EG 300 mg compresse a rilascio prolungato

**LU :** Co-Valproat(e) EG Tabs PR 300 mg

**NL :** Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

**Ce que contient Valproate Retard EG 500 mg**

La substance active est le valproate de sodium.

1 comprimé à libération prolongée contient 333 mg de valproate de sodium et 145 mg d'acide valproïque (ce qui équivaut à 500 mg de valproate de sodium).

Les autres composants sont: Acésulfame potassium, copolymère basique de méthacrylate de butyle, sébacate de dibutyle, hypromellose, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium, silice colloïdale hydratée, dioxyde de titane (E171).

**Aspect de Valproate Retard EG 500 mg et contenu de l'emballage extérieur**

Valproate Retard EG 500 mg sont des comprimés à libération prolongée blancs, allongés et portant une barre de cassure des deux côtés. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Flacon en verre brun muni d'une fermeture en plastique contenant 50, 100, 200 et 500 comprimés à libération prolongée.

Emballage en plaquettes Al/Al contenant 7, 10, 20, 30, 50, 84, 90, 100, 120, 150, 200, 2x100 et 500 comprimés à libération prolongée.

Pilulier en polypropylène, fermeture avec un agent dessiccateur (gel de silice) contenant 30, 50, 100, 200 et 500 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

[Valproate Retard EG est également disponible sous le nom de Valproate Retard EG 300 mg.]

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricants**

*Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché*

EG (Eurogenerics) SA, Esplanade Heysel b22, 1020 Bruxelles

*Fabricants*

STADA Arzneimittel AG, Stadastraße 2–18, 61118 Bad Vilbel, Allemagne

Centrafarm Services B, Van de Reijtstraat 31-E, 4814 NE Breda, Pays-Bas  
EG (Eurogenerics) SA, Esplanade Heysel b22, 1020 Bruxelles

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

**BE :** Valproate Retard EG 500 mg, comprimés à libération prolongée

**DE :** Valproat STADA 500 mg Retardtabletten

**IT :** Acido Valproico e Sodio Valproato EG 500 mg compresse a rilascio prolungato

**LU :** Co-Valproat(e) EG Tabs PR 500 mg

**NL :** Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

**Numéros d'autorisation de mise sur le marché :**

Valproate Retard EG 300 mg comprimés à libération prolongée, flacon : BE300851

Valproate Retard EG 300 mg comprimés à libération prolongée, plaquette : BE300867

Valproate Retard EG 500 mg comprimés à libération prolongée, flacon : BE300885

Valproate Retard EG 500 mg comprimés à libération prolongée, plaquette : BE300894

Valproate Retard EG 500 mg comprimés à libération prolongée, pilulier : BE300903

**Mode de délivrance :** sur prescription médicale.

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est 06/2024.**