

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valproate Retard EG 300 mg comprimés à libération prolongée

Valproate Retard EG 500 mg comprimés à libération prolongée

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

*Valproate Retard EG 300 mg*

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).

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé à libération prolongée contient 29,1 mg de sodium.

*Valproate Retard EG 500 mg*

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).

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé à libération prolongée contient 48,5 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

*Valproate Retard EG 300 mg*

Comprimés à libération prolongée blancs, allongés et portant une barre de cassure des deux côtés. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

*Valproate Retard EG 500 mg*

Comprimés à libération prolongée blancs, allongés et portant une barre de cassure des deux côtés. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Pour le traitement de:

- Epilepsie généralisée sous forme d'absences, de crises myocloniques et de crises tonico-cloniques
- Epilepsie focale et épilepsie généralisée secondaire

-

- et sous forme d'un traitement combiné d'autres formes de crises épileptiques, par exemple les crises focales avec des symptômes simples et complexes, ainsi que les crises focales avec

généralisation secondaire, lorsque ces épilepsies ne répondent pas au traitement antiépileptique habituel.

- Traitement des épisodes maniaques dans le trouble bipolaire lorsque le lithium est contre-indiqué ou non toléré. La poursuite du traitement après un épisode maniaque peut être envisagée chez les patients qui ont répondu à l'acide valproïque pour le traitement de la manie aiguë.

#### Remarques

Lorsqu'on passe d'un traitement antérieur par d'autres formes pharmaceutiques (à libération non prolongée) à un traitement par Valproate Retard EG, il faut s'assurer que les taux sériques d'acide valproïque restent corrects.

Chez les jeunes enfants, les médicaments contenant de l'acide valproïque ne constituent le traitement de premier choix que dans des cas exceptionnels ; Valproate Retard EG ne doit être utilisé qu'avec une prudence extrême, après évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque, et de préférence en monothérapie.

Pour l'utilisation pendant la grossesse, voir les rubriques 4.4 et 4.6.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

Les comprimés de Valproate Retard EG peuvent être divisés, ce qui permet d'adapter la posologie sur une base individuelle. La libération prolongée évite les pics de concentration sanguine d'acide valproïque, ce qui permet d'obtenir des niveaux plus uniformes de substance active dans le sang tout au long de la journée.

### **Posologie**

#### Episodes maniaques dans le trouble bipolaire

##### *Adultes*

La dose quotidienne doit être déterminée et contrôlée de manière individuelle par le médecin traitant. La dose quotidienne initiale recommandée est de 750 mg. En outre, dans les études cliniques, une dose initiale de 20 mg de valproate de sodium/kg de poids corporel a également montré un profil de sécurité acceptable. Les formulations à libération prolongée peuvent être administrées une ou deux fois par jour. La dose doit être augmentée aussi rapidement que possible pour atteindre la plus faible dose thérapeutique produisant l'effet clinique souhaité. La dose quotidienne doit être adaptée à la réponse clinique afin d'établir la plus faible dose efficace pour chaque patient.

La dose quotidienne moyenne se situe généralement entre 1 000 et 2 000 mg de valproate de sodium.

Les patients recevant des doses quotidiennes supérieures à 45 mg/kg de poids corporel/jour doivent être surveillés de près.

La poursuite du traitement d'un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire doit être adaptée individuellement en utilisant la dose efficace la plus faible.

##### *Population pédiatrique*

L'efficacité de l'acide valproïque pour le traitement d'un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 18 ans. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité chez les enfants, voir la rubrique 4.8.

#### Épilepsie

La posologie doit être déterminée et contrôlée de manière individuelle par le médecin (spécialiste), l'objectif étant d'obtenir une absence de crises en utilisant la posologie la plus faible, en particulier pendant la grossesse. La dose quotidienne doit être établie en fonction de l'âge et du poids corporel.

Aucune corrélation étroite n'a été établie entre la dose quotidienne, la concentration sérique et l'effet thérapeutique. Par conséquent, la posologie optimale doit essentiellement être déterminée en fonction de la réponse clinique. Outre la surveillance clinique, la détermination des taux sériques d'acide valproïque peut être prise en considération si un contrôle adéquat des crises n'est pas obtenu ou si des effets indésirables sont suspectés. La fourchette d'effets est généralement de 40 à 100 mg/l (300 à 700 µmol/l).

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

Chez la plupart des patients prétraités par des formes pharmaceutiques à libération non prolongée, le passage à la forme pharmaceutique à libération prolongée peut se faire immédiatement ou dans un délai de quelques jours. Dans ce cas, la dose administrée précédemment doit être maintenue. Une réduction de la dose est possible après la diminution des crises.

En monothérapie, la dose initiale est généralement 5 - 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 posologie permettant de contrôler les crises.

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

La dose quotidienne moyenne (au cours d'un traitement à long terme) est la suivante :

- adultes et patients âgés : la posologie est généralement de 20 mg d'acide valproïque/kg de poids corporel ;
- adolescents : 25 mg d'acide valproïque/kg de poids corporel ;
- enfants : 30 mg d'acide valproïque/kg de poids corporel.

#### *Patients âgés*

Malgré la modification de la pharmacocinétique de Valproate Retard EG, cet élément n'a qu'une signification clinique limitée et la posologie doit être déterminée en fonction du contrôle des crises.

Les doses quotidiennes suivantes sont donc recommandées à titre indicatif :

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

			Valproate Retard EG 500 mg : 1½ - 2
--	--	--	--

\* Nombre de mg de valproate de sodium

\*\* Remarques :

Chez les enfants jusqu'à 3 ans, on utilisera de préférence des formes posologiques ayant une plus faible teneur en substance active (p. ex. une solution).

Chez les enfants jusqu'à 6 ans, les formes posologiques ayant une plus faible teneur en substance active (p. Solution) ou comprimés de 150 mg [½ comprimé de Valproate Retard EG 300 mg]] sont particulièrement appropriées.

La dose quotidienne peut être divisée en 1 ou 2 administrations uniques.

#### Traitement combiné

Si l'on utilise Valproate Retard EG en traitement combiné ou en thérapie de remplacement d'un autre médicament administré antérieurement, il faut réduire immédiatement la dose de tout autre antiépileptique administré simultanément, particulièrement s'il s'agit du phénobarbital. S'il faut arrêter la prise du médicament précédent, il faut le faire de manière progressive.

Les autres antiépileptiques accélèrent la dégradation de l'acide valproïque. Si ces médicaments sont arrêtés, la concentration sanguine d'acide valproïque augmentera lentement ; il faut donc surveiller les taux sériques d'acide valproïque pendant 4 à 6 semaines suivant l'arrêt du médicament pris en concomitance. Il faut également réduire la dose quotidienne de Valproate Retard EG si cela s'avère nécessaire.

La concentration sérique (déterminée avant la première dose quotidienne) ne doit pas dépasser 100 mg d'acide valproïque/l.

#### Patients atteints d'insuffisance rénale ou hypoprotéinémie

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il peut s'avérer nécessaire de diminuer la posologie, et chez les patients sous hémodialyse, il pourra être nécessaire de l'augmenter. Le valproate est dialysable (voir la rubrique 4.9). La posologie doit être modifiée selon la surveillance clinique du patient (voir la rubrique 4.4).

Chez les patients ayant une hypoprotéinémie, il faut tenir compte du fait que les taux sériques de la fraction libre d'acide valproïque augmentent ; il faut donc réduire la dose si nécessaire. Néanmoins, lors de tout ajustement de la posologie, le tableau clinique constitue le facteur décisif car la détermination des concentrations sériques totales d'acide valproïque peut donner lieu à la formulation de conclusions erronées (voir rubrique 5.2).

#### Enfants de sexe féminin et femmes en âge de procréer

Le traitement par valproate doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou du trouble bipolaire. Le valproate ne doit pas être utilisé chez les enfants de sexe féminin et les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.

Le valproate doit être prescrit et dispensé conformément au programme de prévention de la grossesse du valproate (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Le valproate doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace, si possible avec une forme à libération prolongée. La posologie journalière doit être répartie en deux prises minimum (voir rubrique 4.6).

#### Hommes

Il est recommandé que le traitement par Valproate Retard EG soit initié et surveillé par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie ou du trouble bipolaire (voir rubriques 4.4 et 4.6).

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

Les comprimés de Valproate Retard EG doivent être pris de préférence entiers (ou coupés en deux), sans les mâcher, 1 heure avant les repas (à jeun le matin) et avec une grande quantité de liquide (p. ex. un verre d'eau, mais il faut éviter l'eau minérale gazeuse).

### **Durée d'utilisation**

La thérapie antiépileptique et le traitement des épisodes maniaques dans le trouble bipolaire sont fondamentalement 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 réduction de la dose et l'arrêt du médicament dans le traitement de l'épilepsie peuvent être envisagés au plus tôt après deux ou trois ans d'absence de crises.

L'arrêt du traitement doit s'effectuer sous forme d'une réduction progressive de la dose sur une période d'un à deux ans, au cours de laquelle les résultats de l'EEG ne doivent pas s'aggraver. Lors de la réduction de la dose chez les enfants, on peut envisager de leur permettre de dépasser la dose par kg de poids corporel.

L'expérience est limitée concernant l'utilisation à long terme de Valproate Retard EG, en particulier chez les enfants de moins de 6 ans.

Il arrive que les composants des comprimés à libération prolongée réapparaissent de façon visible sous forme de résidus blancs dans les selles. 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.

### **4.3 Contre-indications**

Valproate Retard EG est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'acide valproïque ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents personnels ou familiaux de maladie hépatique, de dysfonction hépatique manifeste grave et de dysfonction pancréatique.
- Dysfonction hépatique d'issue fatale, à la suite d'un traitement par acide valproïque au sein de la fratrie.
- Porphyrie hépatique.
- Troubles de la coagulation sanguine.
- Chez les patients souffrant de troubles mitochondriaux connus, causés par des mutations du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase  $\gamma$  (POLG), p. ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, ainsi que chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié à la POLG (voir la rubrique 4.4). Chez les femmes enceintes, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Troubles connus du cycle de l'urée (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients présentant un déficit systémique primaire non corrigé en carnitine (voir rubrique 4.4 Patients présentant un risque d'hypocarnitinémie).

#### Traitement de l'épilepsie

- chez les femmes enceintes, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.4 et 4.6).

#### Traitement du trouble bipolaire

- chez les femmes enceintes (voir rubriques 4.4 et 4.6).

- chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.4 et 4.6).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Atteinte hépatite et/ou pancréatique**

Peu fréquemment, une atteinte hépatique sévère a été observée, et rarement une atteinte pancréatique. Les nourrissons et les enfants de moins de 3 ans souffrant de crises d'épilepsie sévères sont les plus fréquemment touchés.

Le risque d'atteinte hépatique ou pancréatique est accru, en particulier en cas de traitement combiné par plusieurs antiépileptiques ou cas de présence concomitante de lésions cérébrales, de retard mental et/ou de troubles métaboliques congénitaux (y compris des troubles mitochondriaux tels que déficit en carnitine, troubles du cycle de l'urée, mutations POLG) (voir rubriques 4.3 et 4.4) ou de maladie dégénérative. Chez ces patients, l'acide valproïque doit être utilisé avec une extrême prudence et en monothérapie.

Dans la plupart des cas, l'atteinte hépatique a été observée au cours des 6 premiers mois de traitement, en particulier entre les semaines 2 et 12.

Après l'âge de 3 ans, le risque est considérablement réduit et il diminue progressivement avec l'âge. Dans la plupart des cas, cette atteinte hépatique est survenue au cours des 6 premiers mois de traitement,

L'issue de ces maladies peut être fatale. La présence concomitante d'une hépatite et d'une pancréatite augmente le risque d'issue fatale.

##### Signes d'atteinte hépatite et/ou pancréatique

Une atteinte hépatique et/ou pancréatique grave ou fatale peut être précédée de symptômes non spécifiques qui surviennent généralement de façon abrupte, tels que : réapparition ou augmentation de la fréquence/de la sévérité des crises épileptiques, troubles de la conscience s'accompagnant d'une confusion, agitation, troubles moteurs, malaise et faiblesse physiques, perte d'appétit, aversion pour des aliments familiers, aversion pour l'acide valproïque, nausées, vomissements, symptômes au niveau de la partie supérieure de l'abdomen, léthargie, somnolence et, particulièrement en cas d'atteinte hépatique, hématomes fréquents importants, épistaxis et œdème local ou généralisé. Il faut surveiller attentivement les patients afin de détecter la survenue éventuelle de ces signes, particulièrement chez les nourrissons et les enfants de bas âge.

Si les symptômes ci-dessus sont sévères ou persistants, il convient de réaliser les analyses biologiques adéquates (voir ci-dessous, « Mesures de détection précoce »), ainsi qu'un examen clinique complet. Cependant, comme la numération sanguine n'est pas toujours anormale, le médecin traitant ne doit pas se fier exclusivement à l'altération de celle-ci. Au début du traitement en particulier, les taux d'enzymes hépatiques peuvent augmenter temporairement dans des cas isolés, indépendamment d'une altération de la fonction hépatique. Les antécédents médicaux et le tableau clinique constituent donc toujours des éléments cruciaux pour interpréter les résultats biologiques.

En cas de prise concomitante de salicylés, ceux-ci doivent être interrompus par mesure de précaution car ils sont métabolisés par la même voie que l'acide valproïque.

##### Mesures de détection précoce d'une atteinte hépatique et/ou pancréatique

Avant le début du traitement : il faut vérifier les antécédents médicaux détaillés chez le patient et au sein de sa famille ; en particulier, les antécédents concernant les troubles métaboliques, les hépatopathies, les affections pancréatiques et les coagulopathies), et des analyses cliniques et tests biologiques doivent être réalisés (p. ex. TCA, fibrinogène, facteurs de coagulation, INR, protéines totales, numération sanguine incluant le nombre de thrombocytes, bilirubine, ASAT, ALAT, gamma-GT, lipase, alpha-amylase, glycémie). Quatre semaines après l'instauration du traitement, un suivi biochimique en laboratoire doit être effectué pour déterminer les paramètres de coagulation tels que l'INR et le TCA, ainsi que les ASAT, les ALAT, la bilirubine et l'amylase. Chez les enfants ne

présentant aucun symptôme clinique anormal, la formule sanguine sanguine (incluant les plaquettes, les ASAT et les ALAT) doit être établie lors d'un examen médical sur deux, en plus des paramètres de coagulation.

Chez les patients ne présentant aucun signe clinique mais présentant des valeurs biologiques pathologiques 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.

Chez les adolescents (à partir de 15 ans environ) et chez les adultes, une surveillance mensuelle des résultats cliniques et des paramètres biologiques est conseillée 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.

Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant le traitement, puis périodiquement au cours des 6 premiers mois de traitement, en particulier chez les patients à risque. En cas de modification des médicaments concomitants (augmentation de la dose ou ajouts) connus pour affecter le foie, la surveillance hépatique doit être reprise selon les besoins (voir également la rubrique 4.5 sur le risque d'atteinte hépatique avec les salicylés, d'autres anticonvulsivants, y compris le cannabidiol).

Il faut informer les patients concernant les éventuels signes d'atteinte hépatique et/ou pancréatique (voir « Signes d'atteinte hépatite et/ou pancréatique ») et leur dire d'avertir immédiatement leur médecin traitant en cas de survenue de symptômes cliniques inhabituels, indépendamment du schéma de visite mentionné ci-dessus.

Il faut envisager un arrêt immédiat du traitement si l'un des symptômes suivants survient :

Altération inexplicée de l'état général, signes cliniques d'atteinte hépatique et/ou pancréatique, ou diathèse hémorragique, augmentation de plus de 2 à 3 fois les taux de transaminases hépatiques, avec ou sans signes cliniques (tenir compte d'une induction enzymatique par une médication concomitante éventuelle), augmentation modérée (d'un facteur 1½ à 2) des taux de transaminases hépatiques accompagnée d'une infection fébrile aiguë, altération marquée des paramètres de coagulation.

#### **Programme de prévention de la grossesse**

Le valproate est un tératogène puissant entraînant un risque élevé de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate (voir rubrique 4.6).

Valproate Retard EG est contre-indiqué dans les cas suivants :

#### Traitement de l'épilepsie

- Chez les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.3 et 4.6).
- Chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.3 et 4.6).

#### Traitement du trouble bipolaire

- chez les femmes enceintes (voir rubriques 4.3 et 4.6).
- chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.3 et 4.6).

#### Conditions du programme de prévention de la grossesse :

Le prescripteur doit s'assurer que :

- les situations individuelles sont évaluées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la

- discussion afin de garantir son engagement, de discuter des options thérapeutiques et de s'assurer qu'elle a compris les risques et les mesures nécessaires pour réduire ces risques ;
- le risque de survenue de grossesse est évalué chez toutes les patientes de sexe féminin;
  - la patiente a bien compris et pris conscience des risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés *in utero* au valproate;
  - la patiente comprend la nécessité d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement et pendant le traitement, en tant que de besoin;
  - la patiente a été conseillée en matière de contraception et est capable de se conformer à la nécessité d'utiliser une contraception efficace (pour plus de détails, voir la sous-rubrique « Contraception » de cet encadré), sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate;
  - la patiente comprend la nécessité qu'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou de troubles bipolaires, réévalue régulièrement (au moins chaque année) le traitement;
  - la patiente comprend la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse afin d'en discuter en temps voulu et de recourir à des options thérapeutiques alternatives avant la conception, et ceci avant d'arrêter la contraception;
  - la patiente comprend la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse;
  - la patiente a reçu la brochure d'information patiente;
  - la patiente a reconnu avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation du valproate (formulaire annuel d'accord de soins).

Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

#### Enfants de sexe féminin

- Les prescripteurs doivent s'assurer que les parents/soignants des enfants de sexe féminin comprennent la nécessité de contacter le médecin spécialiste aussitôt que les premières menstruations surviennent chez l'enfant de sexe féminin qui utilise du valproate.
- Le prescripteur doit s'assurer que les parents/soignants des enfants de sexe féminin ayant leurs premières menstruations, reçoivent une information complète sur les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés au valproate *in utero*.
- Chez les patientes chez lesquelles les premières menstruations sont apparues, le médecin spécialiste prescripteur doit réévaluer annuellement la nécessité du traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Si le valproate est le seul traitement approprié, la nécessité d'utiliser une contraception efficace et toutes les autres conditions du programme de prévention de la grossesse doivent être discutées. Tous les efforts doivent être faits par le médecin spécialiste pour passer à un traitement alternatif chez les enfants de sexe féminin, et cela avant l'âge adulte.

#### Test de grossesse

Une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement par valproate. Le traitement par valproate ne doit pas être instauré chez les femmes en âge de procréer sans l'obtention d'un test de grossesse négatif (test de grossesse plasmatique), confirmé par un professionnel de santé, afin d'éliminer toute possibilité d'utilisation involontaire du produit pendant la grossesse.

#### Contraception

Les femmes en âge de procréer qui reçoivent du valproate doivent utiliser une contraception efficace, sans interruption et pendant toute la durée du traitement par valproate. Ces patientes doivent recevoir une information complète sur la prévention de la grossesse, ainsi que des conseils en matière de contraception si elles n'utilisent pas de contraception efficace. Au moins une méthode de contraception efficace (de préférence une méthode ne nécessitant pas d'action de la part de l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière, doivent être utilisées. Lors du

choix de la méthode de contraception, les situations individuelles doivent être examinées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement et son observance des mesures choisies. L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en cas d'aménorrhée.

#### Produits contenant des œstrogènes

L'utilisation concomitante de produits contenant des œstrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes, peut entraîner une réduction de l'efficacité du valproate (voir rubrique 4.5). Le prescripteur doit surveiller la réponse clinique (contrôle des crises et de l'humeur) lors de l'instauration ou de l'arrêt de l'utilisation de produits contenant des œstrogènes. D'autre part, le valproate ne réduit pas l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

#### Évaluation annuelle du traitement par un médecin spécialiste

Le médecin spécialiste doit réévaluer, au moins chaque année, le traitement par valproate afin de vérifier s'il constitue toujours le traitement le plus approprié pour la patiente. Le médecin spécialiste doit discuter du formulaire annuel d'accord de soins au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque évaluation annuelle et doit s'assurer que la patiente a compris son contenu.

#### Planification de grossesse

Dans le cas de l'indication dans l'épilepsie, chez les femmes envisageant une grossesse, un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Tous les efforts doivent être faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et cela, avant que la contraception ne soit arrêtée (voir rubrique 4.6). Si un changement de traitement est impossible, la patiente devra recevoir des conseils supplémentaires au regard des risques que le valproate présente pour l'enfant à naître, afin de l'aider à prendre une décision éclairée concernant son projet familial.

Pour l'indication du trouble bipolaire, si une femme envisage une grossesse, il convient de consulter un spécialiste expérimenté dans la prise en charge du trouble bipolaire, et le traitement par valproate doit être interrompu et, si nécessaire, remplacé par un autre traitement avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

#### En cas de grossesse

En cas de grossesse chez une femme utilisant du valproate, celle-ci doit être immédiatement orientée vers un médecin spécialiste afin de réévaluer le traitement par valproate et d'envisager des options alternatives. Les patientes dont la grossesse a été exposée au valproate ainsi que leurs partenaires doivent être orientés vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil (voir rubrique 4.6).

#### Le pharmacien doit s'assurer que:

- la carte patiente est donnée lors de chaque dispensation de valproate et que les patientes comprennent son contenu;
- les patientes sont informées de ne pas arrêter d'elles-mêmes le traitement par valproate et de contacter immédiatement un médecin spécialiste si elle envisage ou suspecte une grossesse.

#### Documents d'information

Afin d'aider les professionnels de santé et les patientes à éviter toute exposition fœtale au valproate, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché leur fournit des documents d'information visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité et fœtotoxicité du valproate et de délivrer des recommandations aux femmes en âge de procréer concernant l'utilisation de valproate, ainsi que des détails sur le programme de prévention de la grossesse. Une carte patiente et une brochure d'information patiente doivent être fournies à toutes les femmes en âge de procréer qui utilisent du valproate.

Un formulaire annuel d'accord de soins doit être utilisé et dûment complété et signé au moment

de l'instauration du traitement et lors de chaque réévaluation annuelle du traitement par valproate par le médecin spécialiste.

#### Utilisation chez les patients de sexe masculin

Une étude observationnelle rétrospective suggère une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les 3 mois précédant la conception comparativement à ceux dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam (voir rubrique 4.6).

Par mesure de précaution, les prescripteurs doivent informer les patients de sexe masculin de ce risque potentiel (voir rubrique 4.6) et discuter de la nécessité de mettre en place une contraception efficace, y compris pour leur partenaire de sexe féminin, pendant le traitement par valproate et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

Le traitement par valproate chez les patients de sexe masculin doit être régulièrement réévalué par le prescripteur afin de déterminer si valproate reste le traitement le plus approprié pour le patient. Pour les patients de sexe masculin prévoyant de concevoir un enfant, des alternatives thérapeutiques appropriées doivent être envisagées et discutées avec les patients. Les situations individuelles doivent être évaluées dans chaque cas. Il est recommandé de demander conseil à un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie ou du trouble bipolaire le cas échéant.

Des documents éducationnels sont disponibles pour les professionnels de santé et les patients de sexe masculin. Un guide patient doit être fourni aux patients de sexe masculin utilisant du valproate.

#### **Idées et comportements suicidaires**

Des pensées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par antiépileptiques dans plusieurs indications. De plus, une méta-analyse des études randomisées et contrôlées contre placebo évaluant des antiépileptiques a démontré une légère augmentation du risque de pensées et de comportements suicidaires. Le mécanisme à l'origine de cet effet indésirable n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque accru lors de la prise de l'acide valproïque.

Les patients doivent donc être surveillés afin de détecter d'éventuels signes d'idées et de comportements suicidaires, et un traitement adapté doit être envisagé. Les patients (et leurs aidants) doivent être informés de la nécessité de solliciter un avis médical si des signes de pensées ou de comportements suicidaires venaient à apparaître.

#### **Carbapénèmes**

L'utilisation concomitante d'acide valproïque/valproate et de carbapénèmes n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Pendant le traitement par le valproate, la consommation d'alcool doit être évitée.

Valproate Retard EG ne doit pas être utilisé pour la prophylaxie de la migraine (voir également la rubrique 4.6).

#### **Troubles du cycle de l'urée et risque d'hyperammoniémie**

Au cours du traitement par des préparations à base d'acide valproïque, une augmentation des taux d'ammoniaque sérique (hyperammoniémie) peut se produire. Par conséquent, dès l'apparition de symptômes tels qu'apathie, somnolence, vomissements, hypotension ou augmentation de la fréquence des crises, les taux sériques d'ammoniaque et d'acide valproïque doivent être déterminés et la dose du produit doit être réduite si nécessaire.

Si un trouble enzymatique du cycle de l'urée est suspecté, une clarification précise de toute anomalie métabolique doit être effectuée avant même le début du traitement par l'acide valproïque afin d'éviter l'apparition d'une hyperammoniémie (voir rubriques 4.34.4 Patients présentant un risque d'hypocarnitinémie et Atteinte hépatite et/ou pancréatique, ainsi que la rubrique 4.8).

#### **Patients présentant une maladie mitochondriale connue ou suspectée**

Le valproate peut induire 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 la POLG. Notamment, des cas d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et des décès d'origine hépatique ont été signalés à un taux plus élevé chez les patients présentant des syndromes héréditaires neurométaboliques causés par des mutations du gène de l'enzyme mitochondriale polymérase  $\gamma$  (POLG), p. ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher.

Des troubles liés à la POLG doivent être suspectés chez les patients présentant des antécédents familiaux ou des symptômes évoquant un trouble lié à la POLG, y compris, entre autres, une encéphalopathie inexplicée, une épilepsie réfractaire ( focale, myoclonique), un état de mal épileptique à la présentation, des retards de développement, 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 en vigueur (voir la rubrique 4.3).

#### **Patients présentant un risque d'hypocarnitinémie**

L'administration de valproate peut induire l'apparition ou l'aggravation d'une hypocarnitinémie pouvant entraîner une hyperammoniémie (pouvant conduire à une encéphalopathie hyperammonémique). D'autres symptômes, tels que la toxicité hépatique, l'hypoglycémie hypocétosique, la myopathie, y compris la cardiomyopathie, la rhabdomyolyse et le syndrome de Fanconi ont été observés, principalement chez des patients présentant des facteurs de risque d'hypocarnitinémie ou une hypocarnitinémie préexistante. Les patients présentant un risque accru d'hypocarnitinémie symptomatique lorsqu'ils sont traités par le valproate sont les patients souffrant de troubles métaboliques, y compris de troubles mitochondriaux liés à la carnitine (voir également la rubrique 4.4 « Patients présentant une maladie mitochondriale connue ou suspectée et Troubles du cycle de l'urée et risque d'hyperammoniémie »), les patients présentant une altération de l'apport nutritionnel en carnitine, les patients âgés de moins de 10 ans, ainsi que les patients utilisant en concomitance des médicaments conjugués au pivalate ou d'autres antiépileptiques.

Les patients doivent être avertis qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe d'hyperammoniémie tel qu'ataxie, altération de la conscience, vomissements. Une supplémentation en carnitine doit être envisagée lorsque des symptômes d'hypocarnitinémie sont observés.

Les patients présentant une carence systémique primaire en carnitine et une hypocarnitinémie corrigée ne peuvent être traités par le valproate que si les bénéfices du traitement par le valproate l'emportent sur les risques encourus par ces patients et s'il n'existe aucune alternative thérapeutique. Chez ces patients, une surveillance de la carnitine doit être mise en place.

Les patients présentant un déficit sous-jacent en carnitine palmitoyltransférase (CPT) de type II doivent être avertis du risque accru de rhabdomyolyse lors de la prise de valproate. Une supplémentation en carnitine doit être envisagée chez ces patients.

Voir également les rubriques 4.5, 4.8 et 4.9.

#### **Exacerbation des crises**

Comme avec d'autres agents antiépileptiques, certains patients recevant du valproate peuvent présenter non pas une amélioration mais une exacerbation réversible de la fréquence et de la sévérité des crises (y compris un état de mal épileptique) ou présenter de nouveaux types de

crises. En cas d'exacerbation des crises, les patients doivent être invités à consulter immédiatement leur médecin.

### **Atteinte de la moelle osseuse**

Il faut suivre étroitement les patients ayant une atteinte préalable de la moelle osseuse.

### **Réplication du VIH**

Des études individuelles ont montré que le valproate de sodium avait un effet stimulant sur la réplication des virus VIH *in vitro*. Cet effet *in vitro* est modeste et dépend des modèles expérimentaux utilisés et/ou des réactions individuelles à l'acide valproïque au niveau cellulaire. Les conséquences cliniques de ces observations ne sont pas connues. Indépendamment de cela, ces résultats devraient être inclus dans l'évaluation des résultats des tests de routine pour déterminer la charge virale chez les patients VIH-positifs recevant du valproate de sodium.

### **Réactions du système immunitaire**

Bien que des troubles du système immunitaire n'aient été que rarement observés lors de l'utilisation de médicaments contenant de l'acide valproïque, ces derniers ne doivent être utilisés chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.

### **Réactions indésirables cutanées sévères et angioœdème**

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), un érythème polymorphe et un angioœdème ont été rapportées en lien avec un traitement par valproate. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de manifestations cutanées graves et doivent être surveillés étroitement. Si des signes de réactions indésirables cutanées sévères ou d'angioœdème sont observés, une évaluation rapide est nécessaire et le traitement doit être interrompu si le diagnostic de réactions indésirables cutanées sévères ou d'angioœdème est confirmé.

### **Insuffisance rénale et hypoprotéinémie**

Chez les patients ayant une insuffisance rénale et une hypoprotéinémie, il faut tenir compte d'une élévation de la fraction libre d'acide valproïque et réduire la posologie en fonction (voir également la rubrique 4.2). Chez les patients sous hémodialyse, il pourra être nécessaire d'augmenter la dose. Le valproate est dialysable (voir la rubrique 4.9). La surveillance des seules concentrations plasmatiques pouvant être trompeuse, la posologie doit être adaptée en fonction du tableau clinique.

### **Investigations**

Comme avec les autres antiépileptiques, il faut garder à l'esprit qu'au début du traitement par l'acide valproïque, une augmentation transitoire des transaminases, sans symptômes cliniques, peut survenir. Dans ce cas, il est recommandé de poursuivre les analyses de laboratoire (y compris l'INR). Des nausées inoffensives, généralement transitoires, parfois accompagnées de vomissements et d'une perte d'appétit, peuvent également survenir dans de rares cas ; elles disparaissent spontanément ou après une réduction de la dose.

Le statut de coagulation (y compris la numération sanguine avec plaquettes, le temps de saignement et les paramètres de coagulation) doit être évalué avant toute intervention chirurgicale et en cas de blessure ou d'hémorragie spontanée.

En cas de prise concomitante d'anti-vitamine K, il est recommandé de surveiller étroitement la valeur de l'INR.

Les patients doivent être avertis de la possibilité d'une prise de poids au début du traitement. Des stratégies appropriées de contrôle du poids doivent être mises en œuvre.

### Informations complémentaires

En cas de survenue d'effets indésirables indépendants de la dose, il convient d'arrêter la prise du médicament.

### Population pédiatrique

Une monothérapie est recommandée chez les enfants de moins de 3 ans lors de la prescription de valproate, mais, avant l'instauration du traitement, le bénéfice potentiel du valproate doit être mis en balance avec le risque d'atteinte hépatique ou de pancréatite chez ces patients (voir rubrique 4.4 Atteinte hépatique et/ou pancréatique et voir également rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de salicylés doit être évitée chez les enfants de moins de 3 ans en raison du risque de toxicité hépatique (voir également la rubrique 4.5).

#### *Excipients:*

##### *Valproate Retard EG 300 mg*

Ce médicament contient 29,1 mg de sodium par comprimé à libération prolongée, ce qui équivaut à 1,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

##### *Valproate Retard EG 500 mg*

Ce médicament contient 48,5 mg de sodium par comprimé à libération prolongée, ce qui équivaut à 2,4% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### Effets d'autres médicaments sur l'acide valproïque

Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques, tels que le **phénobarbital**, la **phénytoïne** et la **carbamazépine** abaissent les taux sériques d'acide valproïque en réduisant donc son effet. En cas de traitement combiné, la posologie doit être ajustée en tenant compte de l'efficacité clinique et du taux sérique.

L'utilisation concomitante de phénytoïne ou de phénobarbital peut augmenter la quantité de métabolites de l'acide valproïque. Par conséquent, les patients traités par ces deux médicaments doivent être surveillés étroitement afin de détecter des signes d'hyperammoniémie.

La **méfloquine** augmente la dégradation de l'acide valproïque et possède également des effets potentiellement épileptiques. Une utilisation concomitante peut donc conduire à la survenue de crises d'épilepsie.

Une diminution des concentrations sériques d'acide valproïque a été décrite lors de l'administration concomitante de **carbapénèmes**, entraînant une chute de 60 à 100 % des taux d'acide valproïque en l'espace de 2 jours environ. En raison de la rapidité d'apparition et de l'ampleur de cette diminution, les conséquences de l'interaction entre l'acide valproïque et les carbapénèmes sont considérées comme incontrôlables chez les patients stabilisés sous acide valproïque ; l'administration concomitante doit donc être évitée (voir rubrique 4.4). Si le traitement par ces antibiotiques ne peut être évité, les taux sanguins d'acide valproïque doivent être étroitement surveillés.

Les concentrations sériques d'acide valproïque peuvent être augmentées par l'administration concomitante de **cimétidine** ou d'**érythromycine** du fait d'un métabolisme hépatique réduit.

Les taux sériques d'acide valproïque peuvent également être augmentés par l'administration concomitante de **fluoxétine** ; cependant, des cas de diminution ont également été rapportés.

Le **felbamate** réduit l'excrétion de l'acide valproïque de 22 à 50 % et augmente par conséquent la concentration sérique de l'acide valproïque de manière dose-dépendante. Les taux de valproate doivent être surveillés.

Les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, tels que l'acide acétylsalicylique, peuvent déplacer de manière compétitive l'acide valproïque de sa liaison aux protéines et augmenter la concentration sérique de l'acide valproïque libre.

Les médicaments contenant de l'acide valproïque et l'acide acétylsalicylique ne doivent pas être administrés conjointement chez les nourrissons et les enfants souffrant d'affections fébriles ; chez les adolescents, ils le seront uniquement sur indication spécifique du médecin.

En cas de prise concomitante d'anti-vitamine K, il est recommandé de surveiller étroitement la valeur de l'INR.

La **rifampicine** peut réduire le taux sérique d'acide valproïque, conduisant à un effet thérapeutique insuffisant. En cas d'administration concomitante de rifampicine, un ajustement de la dose d'acide valproïque peut donc s'avérer nécessaire.

Les concentrations plasmatiques de valproate diminuent en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéase, tels que le **lopinavir** ou le **ritonavir**.

L'utilisation concomitante de **cholestyramine** peut réduire les taux plasmatiques de valproate.

### **Produits contenant des œstrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes**

Les œstrogènes sont des inducteurs des isoenzymes UDP-glucuronosyltransférases (UGT) impliquées dans la glucuronidation du valproate. Ils peuvent augmenter la clairance du valproate, entraînant une diminution des concentrations sériques de valproate et donc causant potentiellement une diminution de l'efficacité du valproate (voir rubrique 4.4). Une surveillance des concentrations sériques de valproate doit être envisagée.

D'autre part, le valproate n'a pas d'effet inducteur enzymatique ; par conséquent, le valproate ne réduit pas l'efficacité des œstrogènes ou des gestagènes chez les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux.

L'administration concomitante d'acide valproïque avec le **métamizole**, qui est un inducteur d'enzymes métabolisantes comprenant le CYP2B6 et le CYP3A4, peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque, avec une diminution potentielle de son efficacité clinique. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le métamizole et l'acide valproïque sont administrés simultanément ; la réponse clinique et/ou les concentrations de médicament doivent être surveillés, le cas échéant.

Certains rapports cliniques décrivent une diminution significative des taux sériques de valproate après l'administration de **méthotrexate**, avec la survenue de crises épileptiques. Les prescripteurs doivent surveiller la réponse clinique (contrôle des crises ou de l'humeur) et envisager de surveiller les taux sériques de valproate, le cas échéant.

### Effets de l'acide valproïque sur d'autres médicaments

L'augmentation des concentrations de **phénobarbital** sous l'effet de l'acide valproïque revêt une importance clinique particulière, car cette augmentation peut se manifester par une sédation importante (en particulier chez les enfants). Dans ce cas, la dose de phénobarbital ou de primidone doit être réduite (la primidone est partiellement métabolisée en phénobarbital). Une surveillance attentive est donc recommandée, en particulier au cours des 15 premiers jours de la thérapie combinée.

En cas de traitement existant par la **phénytoïne**, l'administration supplémentaire de médicaments contenant de l'acide valproïque ou l'augmentation de leur dose peut accroître la quantité de phénytoïne libre (concentration de la fraction active non liée aux protéines), sans augmentation des taux sériques de phénytoïne totale. Ceci peut augmenter le risque d'apparition d'effets indésirables, en particulier de lésions cérébrales (voir rubrique 4.8). Par conséquent, une surveillance clinique est recommandée ; lorsque les concentrations plasmatiques de phénytoïne sont élevées, la forme libre doit être déterminée.

Lors d'un traitement associant la **carbamazépine** et l'acide valproïque, des symptômes ont été décrits qui pourraient être dus à la potentialisation de l'effet toxique de la carbamazépine par l'acide valproïque. Une surveillance clinique est indiquée, en particulier au début du traitement combiné ; la dose doit être ajustée si nécessaire.

L'acide valproïque inhibe le métabolisme de la **lamotrigine**, doublant presque sa demi-vie moyenne. Lorsque la lamotrigine et Des médicaments contenant de l'acide valproïque sont associés, le risque de réactions cutanées peut être augmenté ; des cas isolés de réactions cutanées sévères ont été rapportés, survenues dans les 6 semaines suivant le début du traitement combiné et partiellement résolues après l'arrêt du médicament ou seulement après un traitement approprié. Une surveillance clinique est donc recommandée et la posologie de lamotrigine doit être adaptée si nécessaire (réduction de la posologie de lamotrigine).

L'acide valproïque peut réduire la clairance moyenne du **felbamate** jusqu'à 16 %.

En association avec des **benzodiazépines**, des **barbituriques** et des **neuroleptiques**, des **IMAO** et des **antidépresseurs**, l'acide valproïque peut potentialiser l'effet dépressif sur le SNC de ces médicaments. Les patients utilisant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et la posologie doit être adaptée si nécessaire.

L'acide valproïque n'a pas d'effet sur les taux sériques de **lithium**.

Le métabolisme et la liaison aux protéines d'autres substances actives, telles que la **codéine**, sont également affectés.

L'acide valproïque peut augmenter la concentration sérique de **zidovudine**, ce qui peut entraîner une augmentation de la toxicité de la zidovudine.

La prise concomitante de médicaments contenant de l'acide valproïque et d'**anticoagulants** ou **antiagrégants** peut augmenter la tendance aux saignements. Une surveillance régulière des valeurs de coagulation sanguine (voir rubrique 4.4) est donc recommandée en cas d'utilisation concomitante.

Chez les sujets sains, le valproate déplace le **diazépam** de ses sites de liaison à l'albumine plasmatique et inhibe son métabolisme. En cas de traitement combiné, la concentration de diazépam non lié peut être augmentée et la clairance plasmatique ainsi que le volume de distribution de la fraction libre du diazépam peuvent être réduits (de 25 % et 20 %, respectivement). La demi-vie reste toutefois inchangée.

Chez des sujets en bonne santé, un traitement concomitant par valproate et **lorazépam** a réduit jusqu'à 40 % la clairance plasmatique du lorazépam.

Les taux sériques de **phénytoïne** peuvent être augmentés chez les enfants à la suite de l'administration concomitante de clonazépam et d'acide valproïque.

L'acide valproïque peut réduire la concentration plasmatique de l'**olanzapine**.

L'acide valproïque peut accroître les taux plasmatiques de **rufinamide**. Cette augmentation dépend de la concentration d'acide valproïque. La prudence est de mise, en particulier chez les enfants car l'effet est plus marqué chez eux.

L'acide valproïque peut entraîner une augmentation des taux sanguins de **propofol**. En cas d'utilisation concomitante de valproate, une réduction de la dose de propofol doit être envisagée.

Chez les patients traités simultanément par l'acide valproïque et la **nimodipine**, l'exposition à la nimodipine peut être augmentée de 50 %. La dose de nimodipine doit donc être réduite en cas d'hypotension.

#### Autres interactions

##### Risque d'atteinte hépatique

L'utilisation concomitante de salicylés doit être évitée chez les enfants de moins de 3 ans en raison du risque de toxicité hépatique (voir la rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante de valproate et de plusieurs traitements anticonvulsivants augmente le risque d'atteinte hépatique, en particulier chez les jeunes enfants (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante de cannabidiol augmente la fréquence de l'élévation des enzymes transaminases. Lors d'essais cliniques menés chez des patients de tous âges recevant simultanément du cannabidiol à des doses de 10 à 25 mg/kg et du valproate, des élévations des ALAT supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportées chez 19 % des patients. Une surveillance hépatique appropriée doit être exercée lorsque le valproate est utilisé de façon concomitante avec d'autres anticonvulsivants potentiellement hépatotoxiques, y compris le cannabidiol, et des réductions de dose ou une interruption du traitement doivent être envisagées en cas d'anomalies significatives des paramètres hépatiques (voir rubrique 4.4).

Il convient de noter que les médicaments potentiellement hépatotoxiques tout comme l'alcool peuvent potentialiser l'hépatotoxicité de l'acide valproïque.

Des cas d'encéphalopathie et/ou d'augmentation du taux d'ammoniaque sérique (hyperammoniémie) ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'acide valproïque et de **topiramate**. Une hyperammoniémie peut également se produire lorsque l'acide valproïque est utilisé en association avec l'**acétazolamide**, ce qui peut accroître le risque d'encéphalopathie. Les patients traités par ces deux médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe d'encéphalopathie hyperammonémique.

##### Médicaments conjugués au pivalate

Il convient d'éviter l'administration concomitante de valproate et de **médicaments conjugués au pivalate** (tels que le cefditoren pivoxil, l'adéfovir dipivoxil, le pivmécillinam et la pivampicilline) en raison du risque accru de déplétion en carnitine (voir rubrique 4.4 Patients présentant un risque d'hypocarnitinémie). Les patients chez lesquels le traitement combiné ne peut être évité doivent faire l'objet d'une surveillance attentive des signes et symptômes d'hypocarnitinémie.

Le risque de neutropénie/leucopénie peut être accru par l'utilisation concomitante d'acide valproïque et de **quétiapine**.

L'acide valproïque ne réduit pas l'effet des préparations contraceptives hormonales (la « pilule »), car il n'a pas d'effet inducteur sur les enzymes.

L'acide valproïque étant partiellement métabolisé en corps cétoniques, il convient d'envisager la possibilité d'une réaction faussement positive lors des tests d'excrétion des corps cétoniques chez les patients diabétiques présentant une suspicion d'acidocétose.

Durant un traitement concomitant par des médicaments contenant de l'acide valproïque et du **clonazépam**, un état d'absence est survenu chez des patients ayant des antécédents de crises d'absence.

Une femme souffrant d'un trouble schizo-affectif a présenté une catatonie à la suite d'un traitement concomitant par acide valproïque, sertraline et rispéridone (un neuroleptique).

La biodisponibilité du valproate de sodium/acide valproïque dans la formulation à libération prolongée n'est pas significativement modifiée par la prise concomitante d'aliments.

#### *Clozapine*

Le traitement concomitant par valproate et clozapine peut augmenter le risque de neutropénie et de myocardite induite par la clozapine. Si l'utilisation concomitante de valproate et de clozapine est nécessaire, une surveillance attentive de ces deux effets est nécessaire.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse et femmes en âge de procréer**

#### Traitement de l'épilepsie

- le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'autre traitement approprié.
- Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, sauf si les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir sections 4.3 et 4.4).

#### Traitement du trouble bipolaire

- Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.
- Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, sauf si les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir sections 4.3 et 4.4).

### Tératogénicité et effets sur le développement suite à une exposition *in utero*

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

Chez les femmes, le valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, inclu ant d'autres antiépileptiques, est fréquemment associé à des issues de grossesse anormales. Les données disponibles montrent un risque accru de malformations congénitales majeures et de troubles neurodéveloppementaux à la fois en monothérapie et en polythérapie par rapport à la population non exposée au valproate.

Il a été démontré que le valproate traverse la barrière placentaire chez les espèces animales et chez l'Homme (voir rubrique 5.2).

Chez l'animal : des effets tératogènes ont été démontrés chez les souris, les rats et les lapins (voir rubrique 5.3)

#### *Malformations congénitales suite à une exposition *in utero**

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) ont mis en évidence une incidence de 11 % de malformations congénitales sérieux chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse. Ce pourcentage est plus élevé que le risque de malformations graves dans la population générale, qui est de 2 à 3 % environ.

Le risque de malformations congénitales graves chez l'enfant après une exposition *in utero* dans le cadre d'un traitement combiné antiépileptique par valproate est plus élevé que dans le cadre d'un traitement combiné antiépileptique sans valproate.

Ce risque est dose-dépendant dans le cas du valproate en monothérapie et les données disponibles suggèrent qu'il dépend également de la dose dans le cas d'une thérapie combinée. Toutefois, il n'est pas possible de déterminer une dose seuil en-dessous de laquelle ce risque n'existe plus.

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, des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales, des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

L'exposition *in utero* au valproate peut également entraîner une déficience auditive ou une surdité en raison de malformations auriculaires et/ou nasales (effet indésirable) et/ou d'une toxicité directe sur la fonction auditive. Des cas de surdité ou de déficience auditive unilatérale et bilatérale ont été décrits.

L'exposition *in utero* au valproate peut entraîner des malformations oculaires (notamment des colobomes et une microphthalmie), qui ont été rapportées conjointement à d'autres malformations congénitales/ Ces malformations oculaires peuvent affecter la vision.

#### *Affections neurodéveloppementales suite à une exposition in utero*

Les données ont montré que des effets indésirables sur le développement mental et physique peuvent survenir chez les enfants exposés au valproate *in utero*. Le risque de troubles neurodéveloppementaux (y compris l'autisme) semble dépendre de la dose lorsque le valproate est administré en monothérapie, mais les données disponibles ne permettent pas d'établir une dose seuil en dessous de laquelle il n'existe aucun risque.

Lorsque le valproate a été utilisé en association avec d'autres agents antiépileptiques pendant la grossesse, le risque de troubles du développement neurologique chez les enfants était également significativement accru par rapport aux enfants de la population générale ou nés de mères épileptiques non traitées.

Il n'existe pas de données confirmées concernant la période gestationnelle exacte concernée par le risque de tels effets, et on ne peut exclure la possibilité que le risque persiste pendant toute la durée de la grossesse.

Lorsque le valproate est administré en monothérapie, 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 parole et marche tardives, capacités intellectuelles diminuées, 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 était 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 dans le cadre d'une étude sur la population montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque accru de troubles du spectre autistique (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui de la population de l'étude non exposée.

Les données disponibles d'une autre étude basée sur la population montrent que les enfants exposés au valproate *in utero* présentent un risque accru de développer un trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) (augmentation d'un facteur 1,5 environ) par rapport à la population de l'étude non exposée.

#### *Si une grossesse est envisagée*

Dans le cas de l'indication dans l'épilepsie, chez les femmes envisageant une grossesse, un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement

par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Tous les efforts doivent être consentis pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et cela, avant l'arrêt de la contraception (voir rubrique 4.4). Si un changement de traitement est impossible, la patiente devra recevoir des conseils supplémentaires concernant les risques du valproate pour l'enfant à naître, afin de l'aider à prendre une décision éclairée concernant son projet familial.

Pour l'indication du trouble bipolaire, si une femme envisage une grossesse, il convient de consulter un spécialiste expérimenté dans la prise en charge du trouble bipolaire, et le traitement par valproate doit être interrompu et, si nécessaire, remplacé par un autre traitement avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

#### *Femmes enceintes*

L'utilisation du valproate dans le traitement du trouble bipolaire est contre-indiquée pendant la grossesse. Le valproate utilisé dans le traitement de l'épilepsie est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

En cas de grossesse chez une femme utilisant du valproate, celle-ci doit être immédiatement orientée vers un médecin spécialiste afin d'envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Pendant la grossesse, les crises tonico-cloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent entraîner un risque particulier de décès pour la mère et pour l'enfant à naître.

Si, dans certaines situations exceptionnelles, malgré les risques connus associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse, et après évaluation attentive des traitements alternatifs, la femme enceinte devait recevoir du valproate pour contrôler l'épilepsie, il est recommandé :

- d'utiliser la plus faible dose efficace et de répartir la posologie quotidienne de valproate en plusieurs faibles doses au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable aux autres formulations afin d'éviter les pics plasmatiques (voir rubrique 4.2).

Toutes les patientes dont la grossesse a été exposée au valproate ainsi que leurs partenaires doivent être orientés vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et pour recevoir des conseils concernant la grossesse exposée. Une surveillance prénatale spécialisée doit être instaurée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations. Une supplémentation en acide folique avant la grossesse peut réduire le risque de survenue d'anomalies 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 anomalies congénitales ou malformations liées à l'exposition au valproate.

Il convient de surveiller régulièrement la concentration sérique de l'acide valproïque, car il est évident que les concentrations sériques peuvent subir des changements considérables au cours de la grossesse à dose constante. Après une concentration à peu près constante d'acide valproïque libre au cours des premier et deuxième trimestres, on a observé une augmentation d'un facteur trois au cours du troisième trimestre, jusqu'au terme de la grossesse.

#### Femmes en âge de procréer

##### *Produits contenant des œstrogènes*

Les produits contenant des œstrogènes, y compris contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes, peuvent augmenter la clairance du valproate, entraînant une diminution des concentrations sériques de valproate et causant donc potentiellement une diminution de l'efficacité du valproate (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Risques pour les nouveau-nés

- 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 de la diminution des facteurs de coagulation liés à la vitamine K, induit par le phénobarbital et d'autres inducteurs enzymatiques. Par conséquent, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène plasmatique ainsi que les facteurs de coagulation doit être pratiqué chez les nouveau-nés, et des tests de coagulation doivent être réalisés.

- Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées par valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse.
- Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées par 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 par valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse.

#### Hommes et risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les 3 mois précédant la conception

Une étude observationnelle rétrospective conduite dans 3 pays nordiques suggère une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants (de 0 à 11 ans) nés de père traité par valproate en monothérapie dans les 3 mois précédant la conception, comparativement à ceux dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie, avec un Hazard Ratio (HR) ajusté de 1,50 (IC à 95 % : 1,09-2,07). Le risque cumulé ajusté de TND était compris entre 4,0 % et 5,6 % dans le groupe valproate contre 2,3 % à 3,2 % dans le groupe composite lamotrigine/ lévétiracétam. Le nombre de patients inclus dans l'étude n'était pas suffisant pour étudier les associations avec des sous-types spécifiques de TND. Les limites de l'étude incluaient un facteur potentiel de confusion lié à l'indication et des différences dans la durée de suivi des groupes d'exposition. La durée moyenne de suivi des enfants du groupe valproate était comprise entre 5,0 et 9,2 ans contre 4,8 et 6,6 ans pour les enfants du groupe lamotrigine/ lévétiracétam. Il existe donc un risque augmenté de TND chez les enfants nés de père traité par valproate dans les 3 mois précédant la conception, cependant le lien de causalité avec valproate n'est pas confirmé. De plus, l'étude n'a pas évalué le risque de TND chez les enfants nés d'hommes ayant arrêté valproate plus de 3 mois avant la conception (c'est-à-dire permettant une nouvelle spermatogenèse sans exposition au valproate).

Par mesure de précaution, le prescripteur doit informer les patients de sexe masculin de ce risque potentiel et discuter de la nécessité d'envisager une contraception efficace, y compris pour leur partenaire de sexe féminin, pendant le traitement par valproate et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement par valproate et au moins 3 mois après l'arrêt du valproate.

Le traitement par valproate chez les patients de sexe masculin doit être régulièrement réévalué par le prescripteur afin de déterminer si valproate reste le traitement le plus approprié pour le patient. Pour les patients de sexe masculin prévoyant de concevoir un enfant, des alternatives thérapeutiques appropriées doivent être envisagées et discutées avec les patients. Les situations individuelles doivent être évaluées dans chaque cas. Il est recommandé de demander conseil à un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie ou du trouble bipolaire si nécessaire.

#### **Allaitement**

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

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'acide valproïque en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard 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 par valproate (voir rubrique 4.8). L'administration de valproate peut également altérer la fertilité chez l'homme (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, les troubles de la fertilité sont réversibles au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Un nombre limité de rapports de cas indique qu'une forte réduction de la dose peut améliorer la fertilité. Cependant, dans d'autres cas, la réversibilité de l'infertilité masculine n'était pas connue.

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

Au début du traitement par acide valproïque, en cas de prise de doses plus élevées et/ou d'association à des médicaments agissant sur le système nerveux central, des effets sur le système nerveux central, tels que somnolence et/ou confusion, peuvent altérer la capacité à réagir à tel point que – indépendamment de la maladie sous-jacente – cela altère l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Ceci s'applique particulièrement à la consommation concomitante d'alcool.

### **4.8 Effets indésirables**

**Les catégories suivantes sont utilisées pour décrire la fréquence des effets indésirables :**

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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

Rare : Syndrome myélodysplasique.

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

Fréquent : anémie, thrombocytopénie (voir rubrique 4.4) ou leucopénie, qui sont souvent réversibles avec la poursuite du traitement, mais sont toujours complètement réversibles après l'arrêt de l'acide valproïque.

Peu fréquent : Pancytopénie.

Rare : altération de la fonction médullaire, y compris aplasie érythrocytaire pure, agranulocytose, anémie macrocytaire, macrocytose, lymphopénie, neutropénie.

#### ***Affections endocriniennes***

Peu fréquent : Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), hyperandrogénisme (hirsutisme, virilisme, acné, alopecie selon le schéma typiquement masculin et/ou taux d'androgènes accrus).

Rare : Hypothyroïdie.

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

Très fréquent : Hyperammoniémie\* (voir rubrique 4.4).

\* Des cas d'hyperammoniémie isolée et modérée, sans modification des tests de la fonction hépatique, peuvent survenir et ne doivent pas entraîner l'arrêt du traitement. Par ailleurs, des cas d'hyperammoniémie s'accompagnant de symptômes neurologiques ont été rapportés. Dans de tels cas, des examens complémentaires doivent être envisagés (voir rubriques 4.3 et 4.4

« Troubles du cycle de l'urée et risque d'hyperammoniémie » et « Patients présentant un risque d'hypocarnitinémie).

Fréquent : prise de poids (facteur de risque du syndrome des ovaires polykystiques, d'où la nécessité d'une surveillance attentive, voir rubrique 4.4) ou perte de poids, augmentation de l'appétit ou perte d'appétit, hyponatrémie.

Rare : Obésité.

Fréquence indéterminée : Hypocarnitinémie (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### **Affections psychiatriques**

Fréquent : État confusionnel, hallucinations, agressivité\*, agitation\*, troubles de l'attention\*.

Peu fréquent : Irritabilité, hyperactivité.

Rare : comportement anormal\*, hyperactivité psychomotrice\*, troubles de l'apprentissage\*.

\*Ces effets indésirables ont été principalement observés chez les enfants.

### **Affections du système nerveux**

Très fréquent : Tremblements.

Fréquent : troubles extrapyramidaux (partiellement irréversibles), stupeur\*, somnolence, paresthésie, convulsions\*, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus et sensation vertigineuse.

Peu fréquent : coma\*, encéphalopathie\*, léthargie\* (voir ci-dessous), syndrome parkinsonien réversible, spasticité, ataxie, exacerbation des crises (voir rubrique 4.4).

De rares cas d'encéphalopathie ont été observés peu après l'utilisation de médicaments contenant de l'acide valproïque, dont la pathogenèse n'est pas claire et qui est réversible après l'arrêt du médicament.

Dans certains cas, des taux élevés d'ammoniaque ont également été décrits, ainsi qu'une augmentation des taux de phénobarbital dans le cadre d'un traitement combiné avec le phénobarbital.

Rare : Diplopie. Démence réversible, associée à une atrophie cérébrale réversible, troubles cognitifs.

De rares cas d'encéphalopathie chronique s'accompagnant de symptômes neurologiques, ainsi que des troubles de la fonction corticale supérieure ont également été rapportés, en particulier lors de l'utilisation de doses élevées ou en cas de traitement combiné avec d'autres antiépileptiques. La pathogenèse de ces affections n'est pas clairement établie.

Fréquence indéterminée : Sédation.

- Des cas de stupeur et de léthargie évoluant vers un coma transitoire/une atteinte cérébrale (encéphalopathie) ont été rapportés, parfois associés à une augmentation de la fréquence des crises et dont les symptômes ont disparu à la réduction de la dose ou à l'arrêt du médicament. La plupart de ces cas sont survenus au cours d'un traitement combiné (en particulier avec le phénobarbital ou le topiramate) ou après une augmentation rapide de la dose.

En cas de traitement à **long terme** par l'acide valproïque en association avec d'autres antiépileptiques, en particulier la phénytoïne, des signes de lésions cérébrales (encéphalopathie) peuvent apparaître : augmentation des crises, apathie, stupeur, faiblesse musculaire (hypotonie musculaire) et modifications sévères de l'EEG général.

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

Fréquent : surdité (partiellement irréversible).

Fréquence indéterminée : Acouphènes.

### **Affections vasculaires**

Fréquent : Saignements (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Peu fréquent : Vascularite.

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

Peu fréquent : Epanchement pleural (éosinophilique).

### **Affections gastro-intestinales**

Très fréquent : Nausées.

Fréquent : vomissements, troubles gingivaux (principalement hyperplasie gingivale), stomatite, diarrhée, en particulier au début du traitement, troubles abdominaux supérieurs, qui disparaissent généralement après quelques jours malgré la poursuite du traitement.

Peu fréquent : atteinte pancréatique, parfois à issue fatale (voir rubrique 4.4), hypersalivation (en particulier au début du traitement).

### **Affections hépatobiliaires**

Fréquent : atteinte hépatique grave (parfois fatale), indépendante de la dose. Le risque d'atteinte hépatique est nettement accru chez l'enfant, en particulier en cas d'association avec d'autres antiépileptiques (voir rubrique 4.4).

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

Fréquent : hypersensibilité, alopecie transitoire et/ou dose-dépendante, affections unguéales et du lit de l'ongle.

Peu fréquent : Angio-œdème, rash, modifications des cheveux (telles que modification de la structure des cheveux, changement de couleur des cheveux, croissance anormale des cheveux).

Rare : Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Indéterminée : Hyperpigmentation

### **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif**

Des cas ont été rapportés de diminution de la densité osseuse, avec des symptômes d'ostéoporose et même des fractures pathologiques, chez des patients utilisant l'acide valproïque sur une longue période. Le mécanisme par lequel l'acide valproïque affecte le métabolisme osseux n'est pas connu.

Rare : Lupus érythémateux disséminé, rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

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

Fréquent : Incontinence urinaire.

Peu fréquent : Insuffisance rénale.

Rare : énurésie, néphrite tubulointerstitielle, syndrome de Fanconi.

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

Fréquent : Dysménorrhée.

Peu fréquent : Aménorrhée.

Rare : infertilité masculine (voir rubrique 4.6), augmentation du taux de testostérone et ovaires polykystiques.

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

Malformations congénitales et troubles du développement (voir rubriques 4.4 et 4.6).

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

Peu fréquent : Hypothermie, œdème périphérique léger.

### **Investigations**

Rare : L'acide valproïque peut entraîner une réduction de la concentration d'au moins un facteur de coagulation et peut inhiber la phase secondaire de l'agrégation plaquettaire, provoquant ainsi un allongement du temps de saignement. Cela peut se manifester par une modification des résultats des tests de coagulation (tels qu'un allongement du temps de prothrombine, du temps de céphaline activée, du temps

de thrombine ou de l'INR, voir rubriques 4.4 et 4.6). Un déficit en biotine/biotinidase peut survenir.

Indéterminée : Anomalie de Pelger-Huet acquise.

L'anomalie de Pelger-Huet acquise a été rapportée dans des cas avec ou sans syndrome myélodysplasique.

#### Population pédiatrique

Le profil de sécurité du valproate chez les enfants et les adolescents est comparable à celui des adultes, mais certains effets indésirables sont plus graves ou sont observés principalement chez les enfants et les adolescents. Il existe un risque particulier d'atteinte hépatique sévère chez les nourrissons et les jeunes enfants, notamment ceux âgés de moins de 3 ans. Les enfants en bas âge présentent également un risque particulier de pancréatite. Ces risques diminuent avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Les troubles psychiatriques tels que l'agressivité, l'agitation, les troubles de l'attention, les comportements anormaux, l'hyperactivité psychomotrice et les troubles de l'apprentissage ont principalement été observés chez les enfants.

#### 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 déclarent tout effet indésirable suspecté via :

**Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmmps.be](http://www.afmmps.be) - Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - E-mail : [adr@fagg-afmmps.be](mailto:adr@fagg-afmmps.be)

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

## **4.9 Surdosage**

Dans toute évaluation d'une intoxication, il convient de prendre en compte la possibilité d'une intoxication multiple, par exemple due à l'ingestion de plusieurs médicaments, par exemple dans un but suicidaire.

Aux taux sériques thérapeutiques (entre 40 et 100 mg/l), l'acide valproïque présente une toxicité relativement faible. Très rarement, à des taux sériques d'acide valproïque supérieurs à 100 µg/ml, on a observé une intoxication aiguë chez des adultes et des enfants. La littérature fait état de cas isolés de surdosages aigus et chroniques à l'issue fatale.

#### Symptômes

L'intoxication se caractérise par les signes suivants : confusion, sédation évoluant parfois vers le coma, faiblesse musculaire, hyporéflexie et aréflexie. Un myosis, des troubles respiratoires, une acidose métabolique, des troubles cardiovasculaires, une hypotension et un collapsus/choc circulatoire ont été observés. Des décès isolés sont survenus à la suite d'un surdosage massif.

Tant chez les adultes que chez les enfants, la présence de taux sériques élevés induisait des troubles neurologiques anormaux, tels qu'une tendance accrue aux crises et des modifications du comportement. Des cas d'hypertension intracrânienne liés à un œdème cérébral ont été rapportés.

En raison de la teneur en sodium de la formulation de valproate, une hypernatrémie peut survenir en cas de surdosage.

#### Prise en charge

Il n'existe aucun antidote spécifique connu. Les mesures cliniques sont guidées par les symptômes. L'administration de charbon actif ou le lavage gastrique peuvent être utiles jusqu'à 12 heures après

un surdosage. Les fonctions vitales doivent être surveillées et soutenues si nécessaire. L'hémodialyse et la diurèse forcée peuvent être efficaces pour éliminer l'acide valproïque non lié aux protéines sanguines. La dialyse péritonéale n'a que peu d'effet. On ne dispose pas d'expérience suffisante concernant l'efficacité d'une substitution plasmatique complète et d'une transfusion. Il est donc conseillé, en particulier chez l'enfant, d'appliquer une thérapie médicale intensive sans procédure spécifique de désintoxication, avec surveillance des concentrations sériques.

L'administration intraveineuse de naloxone a été décrite comme efficace pour améliorer les troubles de la conscience dans quelques cas. L'hémodialyse et l'hémoperfusion ont été utilisées avec succès dans des cas de surdosage massif.

En cas de surdosage en valproate entraînant une hyperammoniémie, de la carnitine peut être administrée par voie IV pour tenter de normaliser les taux d'ammoniaque.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, dérivés d'acides gras.

Code ATC : N03AG01.

L'acide valproïque est un antiépileptique qui ne présente aucune similitude structurale avec d'autres agents anticonvulsivants. Le mode d'action le plus probable de l'acide valproïque consiste en une potentialisation d'une inhibition régulée par le GABA par l'intermédiaire d'un effet présynaptique sur le métabolisme du GABA et/ou d'un effet post-synaptique direct sur les canaux ioniques de la membrane neuronale.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

Après une administration orale, l'acide valproïque et son sel de sodium subissent une absorption rapide et presque totale au niveau du tractus gastro-intestinal.

Le temps d'obtention du pic sérique dépend de la formulation galénique.

Valproate Retard EG 300 mg

Lors d'une étude évaluant l'effet d'une dose unique après l'ingestion d'un repas riche en graisses, le pic sérique était atteint environ 5 à 12 heures après la prise d'un comprimé à libération prolongée. Après la prise d'une dose de 300 mg de valproate de sodium, des concentrations sériques maximales de 10 à 29 µg/ml ont été observées.

Valproate Retard EG 500 mg

Lors d'une étude évaluant l'effet d'une dose unique après l'ingestion d'un repas riche en graisses, le pic sérique était atteint environ 4 à 24 heures après la prise d'un comprimé à libération prolongée. Après la prise d'une dose de 500 mg de valproate de sodium, des concentrations sériques maximales de 17 à 42 µg/ml ont été observées.

#### Distribution

L'intervalle thérapeutique moyen des concentrations sériques varie entre 50 et 100 mg/l. A des concentrations supérieures à 100 µg/ml, la survenue d'effets indésirables, voire d'une intoxication, est plus probable. Les taux sériques à l'équilibre sont généralement atteints dans un délai de 3 à 4 jours.

La concentration d'acide valproïque dans le liquide céphalorachidien s'élève à environ 10 % des concentrations sériques correspondantes.

Le volume de distribution dépend de l'âge et est généralement compris entre 0,13 et 0,23 l/kg de poids corporel ; chez les patients jeunes, il est compris entre 0,13 et 0,19 l/kg de poids corporel.

Environ 90 % de l'acide valproïque est lié aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. À des doses plus élevées, la liaison aux protéines diminue. La liaison aux protéines plasmatiques est moindre chez les patients âgés et chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique. Lors d'une étude, on a observé des valeurs plus élevées de la substance active libre (8,5 à plus de 20 %) chez les patients ayant une altération significative de la fonction rénale. En cas d'hypoprotéinémie, les concentrations totales d'acide valproïque (c.-à-d. fraction libre et fraction liée aux protéines) peuvent rester en grande partie inchangées, mais elles peuvent également diminuer sous l'effet d'un métabolisme accru de la fraction libre.

#### Biotransformation

La biotransformation consiste en une glucuroconjugaison et en une  $\beta$ -(bêta),  $\omega$ -(oméga) et  $\omega$ -1-(oméga-1) - oxydation. La principale voie de dégradation dans la biotransformation du valproate est la glucuronidation (environ 40 %), principalement via UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7. Après excrétion rénale, environ 20 % d'une dose administrée se retrouvent dans l'urine sous forme de glucuroconjugués d'ester. Il existe plus de 20 métabolites ; parmi ceux-ci, ceux issus d'une oméga-oxydation sont considérés comme hépatotoxiques. Moins de 5 % de la dose d'acide valproïque administrée se retrouvent sous forme inchangée dans l'urine.

Le métabolite principal est le 3-céto-acide valproïque, dont 3 à 60 % se retrouvent dans l'urine. Chez la souris, ce métabolite exerce des effets antiépileptiques mais cet effet n'a pas été confirmé chez l'être humain.

Contrairement à d'autres antiépileptiques, l'acide valproïque n'a pas d'effet inducteur sur les enzymes hépatiques et ne favorise donc pas son propre métabolisme.

#### Élimination

Lors d'une étude, la clairance plasmatique était de 12,7 ml/min chez des patients épileptiques. Chez des volontaires sains, elle varie entre 5 et 10 ml/min et augmente en cas de prise d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques.

La demi-vie plasmatique de l'acide valproïque chez les sujets sains est comprise entre  $17,26 \pm 1,72$  heures. En cas d'association avec d'autres médicaments (par ex. primidone, phénytoïne, phénobarbital et carbamazépine), le temps de demi-vie diminue jusqu'à des valeurs comprises entre 4 et 9 heures, en fonction de l'induction enzymatique. Chez les nouveau-nés et les jeunes enfants jusqu'à 18 mois, on a rapporté des temps de demi-vie plasmatique compris entre 10 et 67 heures. Les temps de demi-vie les plus longs ont été observés juste après la naissance ; au-delà de l'âge de 2 mois, les temps de demi-vie avoisinent les valeurs observées chez l'adulte.

#### Linéarité/non-linéarité

Il existe une relation quasi linéaire entre la dose d'acide valproïque et les concentrations sériques.

#### Groupes de patients particuliers

Chez les patients ayant une maladie hépatique, le temps de demi-vie est prolongé. En cas de surdosage, on a rapporté des temps de demi-vie allant jusqu'à 30 heures.

#### Population pédiatrique

À partir de l'âge de 10 ans, les enfants et les adolescents ont une clairance du valproate similaire à celle des adultes. Chez les enfants et les adolescents de moins de 10 ans, la clairance systémique du valproate varie avec l'âge. Chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à l'âge de 2 mois, la clairance du valproate est réduite par rapport à celle des adultes et est la plus faible immédiatement après la naissance. Après évaluation de la littérature scientifique, la demi-vie du valproate chez les nourrissons de moins de 2 mois a montré une variabilité considérable, allant de 1 à 67 heures. Chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, la clairance du valproate est 50 % plus élevée que chez les adultes.

Pendant la grossesse, les clairances hépatique et rénale augmentent avec un volume de distribution accru au cours du troisième trimestre, avec une diminution possible de la concentration sérique à la même posologie.

Il convient également de noter qu'au cours de la grossesse, la liaison aux protéines plasmatiques est modifiée et que la fraction libre (efficace sur le plan thérapeutique) de l'acide valproïque peut augmenter.

#### Transfert placentaire (voir rubrique 4.6)

Le valproate traverse la barrière placentaire chez l'animal et chez l'être humain.

- Chez l'animal, le valproate traverse la barrière placentaire dans les mêmes proportions que chez l'être humain.
- Chez l'être humain, la concentration de valproate dans le cordon ombilical des nouveau-nés lors de l'accouchement a été évaluée dans plusieurs publications. La concentration sérique de valproate dans le cordon ombilical, qui représente celle des fœtus, était similaire ou légèrement supérieure à celle observée chez les mères.

#### Biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité réalisée en 1985 chez 12 sujets sains (hommes âgés de 20 à 45 ans) a révélé les résultats suivants à l'état d'équilibre (jour 10) après ingestion de 2 comprimés d'acide valproïque à libération prolongée de 500 mg le matin, par rapport à l'ingestion d'un comprimé pelliculé d'acide valproïque de 500 mg le matin et le soir :

		Acide valproïque 500 mg, comprimés à libération prolongée (1 x 1 000 mg/j)	Acide valproïque 500 mg, comprimés pelliculés gastro-résistants (2 x 500 mg/j)
Concentration minimale ( $C_{\min}$ ) :	plasmaticque	44,7 ± 9,6 µg/ml	54,3 ± 16,0 µg/ml
Concentration maximale ( $C_{\max}$ ) :	plasmaticque	81,6 ± 15,8 µg/ml	95,2 ± 15,8 µg/ml
Temps pour atteindre la concentration maximale ( $t_{\max}$ ) :	atteindre la plasmaticque	6,58 ± 2,23 h	3,08 ± 0,5 h
Surface sous la courbe de concentration plasmaticque en fonction du temps (ASC) :	de	1 486 ± 249 µg·h/ml	1 572 ± 286 µg·h/ml

Les valeurs sont exprimées en moyenne et en étendue.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Potentiel mutagène et tumorigène

Le valproate n'était pas mutagène dans les bactéries ou *in vitro* dans le test du lymphome de souris et n'induisait pas la réparation de l'ADN dans les cultures d'hépatocytes primaires de rat. Cependant, des résultats contradictoires ont été obtenus *in vivo* à des doses tératogènes, en fonction de la voie d'administration. Après administration orale, la méthode d'administration la plus courante chez l'homme, le valproate n'a pas induit d'aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse du rat ni d'effets létaux dominants chez la souris. L'injection intrapéritonéale de valproate a augmenté les ruptures de brins d'ADN et les lésions chromosomiques chez les rongeurs. En outre, des études publiées font état d'une augmentation des échanges entre chromatides sœurs chez les patients épileptiques exposés au valproate, par rapport à des sujets sains non traités. Cependant, des résultats contradictoires ont été obtenus lorsque les données de patients épileptiques traités par valproate ont été comparées à celles de patients épileptiques non traités. La pertinence clinique de ces résultats concernant l'ADN/les chromosomes n'est pas connue.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque pour l'homme.

#### Toxicité sur la reproduction

Le valproate a induit des effets tératogènes (malformations de plusieurs systèmes d'organes) chez la souris, le rat et le lapin.

Des anomalies comportementales ont été rapportées chez la première génération de souris et de rats après une exposition *in utero*. Certains changements comportementaux ont également été observés dans la 2<sup>e</sup> génération ; ils étaient moins prononcés dans la 3<sup>e</sup> génération après une exposition *in utero* aiguë de la première génération à des doses tératogènes de valproate. Les mécanismes sous-jacents à ces observations et leur pertinence clinique ne sont pas connus.

Des études animales montrent que l'exposition *in utero* au valproate entraîne des altérations morphologiques et fonctionnelles du système auditif chez le rat et la souris.

Dans les études de toxicité à doses répétées, une dégénérescence/atrophie des testicules, une spermatogenèse anormale et une diminution du poids des testicules ont été rapportées chez des rats et des chiens adultes après administration orale de doses de 400 mg/kg/jour et 150 mg/kg/jour, respectivement, avec des NOAEL (doses sans effet nocif observé) associées pour les résultats concernant les testicules de 270 mg/kg/jour chez les rats adultes et de 90 mg/kg/jour chez les chiens adultes. Les comparaisons des marges de sécurité basées sur l'AUC (aire sous la courbe) extrapolée chez les rats et les chiens indiquent qu'il pourrait ne pas y avoir de marge de sécurité.

Chez les rats jeunes, la diminution du poids des testicules n'a été observée qu'à des doses dépassant la dose maximale tolérée (à partir de 240 mg/kg/jour par voie intrapéritonéale ou intraveineuse), et sans modification histopathologique associée. Aucun effet sur les organes reproducteurs mâles n'a été observé aux doses tolérées (jusqu'à 90 mg/kg/jour). Au vu de ces données, les animaux juvéniles n'ont pas été jugés plus susceptibles que les adultes de présenter des troubles testiculaires. La pertinence clinique de ces résultats liés aux testicules pour la population pédiatrique demeure inconnue.

Lors d'une étude sur la fertilité menée chez le rat, l'administration de valproate à des doses allant jusqu'à 350 mg/kg/jour n'a pas altéré les performances de reproduction chez les mâles. Cependant, l'infertilité masculine a été identifiée comme un effet indésirable chez l'être humain (voir les rubriques 4.6 et 4.8).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acésulfame potassium  
Copolymère basique de méthacrylate de butyle  
Sébacate de dibutyle  
Hypromellose  
Stéarate de magnésium  
Laurilsulfate de sodium  
Silice colloïdale hydratée  
Dioxyde de titane (E171).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

300 mg :

Flacon en verre brun (verre de Type III) muni d'une fermeture en plastique (LDPE) :  
50, 100, 200 et 500 comprimés à libération prolongée.

Plaquette en Al/Al :

7, 10, 20, 30, 50, 84, 90, 100, 120, 150, 200, 2x100 et 500 comprimés à libération prolongée.

500 mg :

Flacon en verre brun (verre de Type III) muni d'une fermeture en plastique (LDPE) :  
50, 100, 200 et 500 comprimés à libération prolongée.

Plaquette en Al/Al :

7, 10, 20, 30, 50, 84, 90, 100, 120, 150, 200, 2x100 et 500 comprimés à libération prolongée.

Pilulier en polypropylène muni d'une fermeture avec agent dessiccateur (à base de gel de silice) :  
30, 50, 100, 200 et 500 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

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

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

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

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 27 août 2007

Date de dernier renouvellement : 24 février 2012

## **10. DATE D'APPROBATION JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 06/2025