

▼ 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 Desitin 100 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Valproate de sodium 100 mg/ml.

Une ampoule de 3 ml de solution injectable contient 300 mg de valproate de sodium.

Une ampoule de 10 ml de solution injectable contient 1000 mg de valproate de sodium.

Excipient à effet notoire :

Une ampoule de 3 ml de Valproate Desitin 100 mg/ml solution injectable contient 1,81 mmol (41,6 mg) de sodium.

Une ampoule de 10 ml de Valproate Desitin 100 mg/ml solution injectable contient 6,0 mmol (138,8 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution transparente incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Valproate Desitin solution injectable doit être utilisée pour les patients épileptiques chez qui un traitement oral par le valproate de sodium n'est pas possible.

Crises épileptiques généralisées primaires, telles que crises d'absence (petit mal, absence), crises myocloniques et tonico-cloniques.

Le valproate de sodium peut également être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments antiépileptiques dans d'autres types de crises, p. ex. crises partielles simples ou multiformes ou crises épileptiques secondaires généralisées partielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Valproate Desitin 100 mg/ml solution injectable est exclusivement destiné à une administration intraveineuse.

Posologie

La posologie sera déterminée en fonction de l'âge et du poids et surveillée de manière

individuelle par le médecin grâce à des déterminations quantitatives. Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques et, si nécessaire, des ajustements de doses, doivent être effectués lors du passage à un traitement par voie parentérale, pendant le traitement parentéral et lors du retour au traitement oral, en particulier chez les patients recevant des doses élevées de valproate ou prenant des médicaments susceptibles d'influencer le métabolisme du valproate. L'efficacité thérapeutique est habituellement atteinte à des taux plasmatiques compris entre 50 et 100 mg/l (340 à 700 µmol/l). Les posologies quotidiennes moyennes pour le traitement d'entretien sont les suivantes :

Enfants	30 mg de valproate de sodium/kg de poids corporel
Adolescents	25 mg de valproate de sodium/kg de poids corporel
Adultes	20 mg de valproate de sodium/kg de poids corporel

Les doses d'entretien sont plus élevées pour les enfants et les adolescents car la clairance du valproate est plus élevée chez ces patients.

Début du traitement et poursuite du traitement d'entretien chez les patients prenant du valproate :

Population pédiatrique et adultes

Pour un patient recevant du valproate de sodium pour la première fois, il est recommandé d'administrer d'abord une dose en bolus de 5 à 10 mg/kg sous forme d'une injection intraveineuse (IV) lente pendant 3 à 5 minutes. La dose doit ensuite être augmentée de 5 mg/kg tous les 4 à 7 jours jusqu'à atteindre la dose d'entretien recommandée pour chaque tranche d'âge ou jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique satisfaisante. La dose quotidienne totale doit être répartie en trois à quatre administrations. Pour un patient ayant déjà reçu ce médicament, il est recommandé d'administrer un équivalent de la dose orale unique habituelle (mg) sous la forme d'une injection intraveineuse (IV) lente pendant 3 à 5 minutes ou sous la forme d'une courte perfusion ; si nécessaire, il convient de poursuivre l'administration sous la forme d'injections répétées toutes les 6 heures ou sous la forme d'une perfusion IV lente de 0,6 à 1 mg/kg/h jusqu'à ce que le patient puisse prendre le médicament par voie orale.

Pour les enfants, on recommande une posologie d'entretien de 30 mg/kg/jour de valproate de sodium. Toutefois, si les crises ne sont pas maîtrisées à cette posologie, elle peut être augmentée jusqu'à 40 mg/kg/jour. Dans ce cas, il y a lieu de surveiller fréquemment les concentrations plasmatiques d'acide valproïque. Remarque : chez le nourrisson de moins de 2 mois, la demi-vie d'élimination de l'acide valproïque peut atteindre 60 heures. Cet élément doit être pris en compte lors de l'augmentation de la posologie visant à atteindre la dose d'entretien. La dose maximale recommandée pour l'adulte est de 2400 mg/jour.

Patients atteints d'insuffisance rénale

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 rubrique 4.9). La posologie doit être modifiée selon la surveillance clinique du patient (voir rubrique 4.4).

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. 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 Desitin 100 mg/ml solution injectable soit initié et surveillé par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Mode d'administration

Valproate Desitin solution injectable peut être administré par injection IV lente ou par perfusion dans une solution de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution de glucose de 50 mg/ml (5%).

Durée du traitement

L'administration intraveineuse de Valproate Desitin solution injectable doit être remplacée par l'administration orale aussi rapidement que possible. Lors des essais cliniques, le traitement par Valproate Desitin 100 mg/ml solution injectable n'a jamais duré plus de quelques jours.

4.3 Contre-indications

Valproate Desitin 100 mg/ml solution injectable est contre-indiqué dans les cas suivants :

- chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- chez les patients souffrant d'une maladie hépatique antérieure ou existante et/ou d'un dysfonctionnement grave du foie ou du pancréas
- chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie hépatique
- chez les patients dont le frère ou la sœur est décédé(e) à la suite d'un dysfonctionnement hépatique au cours d'un traitement par le valproate de sodium
- chez les patients atteints de porphyrie
- chez les patients présentant des troubles de la coagulation sanguine ou une thrombocytopénie
- chez les patients présentant une anomalie du cycle de l'urée (voir rubrique 4.4)
- chez les patients présentant un déficit systémique primaire en carnitine non corrigé (voir rubrique 4.4 Patients à risque d'hypocarnitinémie)
- chez les patients atteints de troubles mitochondriaux causés par des mutations du gène codant pour l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'être atteints d'un trouble lié à la POLG (voir 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).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Programme de prévention de la grossesse

Le valproate est un tératogène puissant entraînant un risque élevé de malformations congénitales et de troubles neurologiques du développement chez les enfants exposés *in*

utero au valproate (voir rubrique 4.6).

Valproate Desitin 100 mg/ml solution injectable est contre-indiqué dans les cas suivants :

- 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).

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 neurologiques du développement, 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 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 neurologiques du développement, 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 potentiellement réduire l'efficacité du valproate (voir rubrique 4.5). Les prescripteurs doivent surveiller la réponse clinique (contrôle des crises épileptiques) lors de l'instauration ou de l'arrêt de produits contenant des œstrogènes. À l'inverse, 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.

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 foetotoxicité 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 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 l'évétiracétam (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 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.

N'utiliser le valproate de sodium qu'en prenant des précautions particulières (contre-indications relatives) :

- Chez les nourrissons et les enfants ayant besoin d'un traitement concomitant associant plusieurs antiépileptiques
- Chez les patients présentant des lésions de la moelle osseuse (une surveillance soigneuse est requise)
- Chez les enfants et les adolescents présentant des handicaps multiples et des formes sévères d'épilepsie
- Chez les patients présentant des maladies héréditaires de déficits enzymatiques
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale et une hypoprotéinémie (voir rubrique 4.2 et informations ci-dessous) (une augmentation de la concentration d'acide valproïque libre dans le plasma doit être prise en considération, et la dose doit être réduite en conséquence)

Lésions hépatiques graves

Le valproate de sodium peut provoquer des lésions hépatiques graves, même fatales. Il existe un risque particulier de lésions hépatiques graves chez les patients ayant déjà souffert d'une maladie du foie et chez les enfants de moins de trois ans qui sont traités avec plusieurs médicaments antiépileptiques, qui présentent un trouble métabolique héréditaire et dont l'épilepsie grave est associée à des lésions cérébrales et à une incapacité intellectuelle. Ces troubles métaboliques sont des troubles mitochondriaux tels qu'un déficit en carnitine, des troubles du cycle de l'urée et des mutations POLG (voir sections 4.3 et 4.4). Dans les groupes de patients susmentionnés, le valproate de sodium doit être utilisé avec une prudence particulière. Au-delà de l'âge de 3 ans, le risque diminue de façon significative et décroît progressivement avec l'âge. Dans la grande majorité des cas, ces atteintes hépatiques ont été observées pendant les six premiers mois de traitement.

Signes de lésions hépatiques

Le diagnostic précoce reste avant tout basé sur les symptômes cliniques. Une atteinte hépatique grave peut être précédée de symptômes généraux non spécifiques, tels que nausées, asthénie, somnolence, anorexie, léthargie, vomissements, douleurs abdominales et réduction de l'effet du valproate de sodium. Les symptômes sont souvent aigus. Dans ces cas, le traitement doit être interrompu. Chez les patients épileptiques, des crises répétées peuvent être le signe d'une atteinte hépatique. Il est recommandé d'informer le patient (ou ses parents s'il s'agit d'un enfant) que l'apparition de tels signes doit motiver aussitôt une consultation. Celle-ci comportera, outre l'examen clinique, la pratique immédiate d'un contrôle biologique des fonctions hépatiques.

Détection des lésions hépatiques

Les tests des fonctions hépatiques doivent être pratiqués avant le début du traitement (voir rubrique 4.3) puis périodiquement pendant les 6 premiers mois du traitement, en particulier chez les patients à risque. En cas de changements de médicaments concomitants (augmentation de doses ou ajouts) qui sont connus pour affecter le foie, une surveillance du foie doit être reprise de la manière appropriée (voir également rubrique 4.5 sur les risques de lésions hépatiques avec les salicylates, d'autres anticonvulsifs comprenant le cannabidiol). Comme avec d'autres médicaments antiépileptiques, une élévation transitoire de certaines enzymes hépatiques peut être observée, en particulier au début du traitement. Pour les patients à risque, des examens biologiques plus approfondis sont recommandés. Parmi les examens classiques, les tests reflétant la synthèse protéique et notamment le TP (taux de prothrombine) sont les plus pertinents. La confirmation d'un taux de prothrombine

anormalement bas, surtout s'il s'accompagne d'autres anomalies biologiques (diminution significative du fibrinogène et des facteurs de coagulation, augmentation de la bilirubine, élévation des transaminases) doit conduire à arrêter le traitement par le valproate sodique et par prudence par les dérivés salicylés qui pourraient être administrés simultanément, puisqu'ils utilisent la même voie métabolique.

Lésions pancréatiques

Le valproate de sodium doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie pancréatique. Par conséquent, les patients présentant une douleur abdominale aiguë doivent subir immédiatement une évaluation médicale. En cas de pancréatite, l'administration du valproate doit être arrêtée. Des cas de pancréatite sévère, parfois pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été très rarement rapportés. Les jeunes enfants sont particulièrement exposés à ce risque. Ce risque diminue avec l'âge. Des crises convulsives sévères, une atteinte neurologique ou une polythérapie anticonvulsivante peuvent constituer des facteurs de risque. Une insuffisance hépatique associée à une pancréatite augmente le risque d'issue fatale.

Pensées et comportements suicidaires

Des pensées et des comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées et contrôlées par placebo portant sur des médicaments antiépileptiques a également montré une faible augmentation du risque de pensées et de comportements suicidaires. Le mécanisme sous-jacent à ce risque est inconnu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour le valproate sodique. Par conséquent, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe indiquant des pensées et des comportements suicidaires, et un traitement approprié doit être envisagé. Il faut conseiller aux patients (et aux personnes ayant la charge de ces patients) de consulter un médecin en cas d'apparition de tout signe indiquant la présence de pensées ou de comportements suicidaires.

Patients présentant la maladie mitochondriale connue ou suspectée

Le valproate peut déclencher ou aggraver des signes cliniques de la maladie mitochondriale sous-jacente causée par des mutations de l'ADN mitochondrial ainsi que du gène nucléaire codant la POLG. Notamment, des cas d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et des décès liés ont été signalés à un taux plus élevé chez les patients présentant des syndromes héréditaires neurométaboliques causés par des mutations du gène de l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher. Des troubles liés à la POLG devraient être soupçonnés chez les patients présentant des antécédents familiaux ou des symptômes évoquant un trouble lié à la POLG, y compris, entre autres, une encéphalopathie inexpliquée, une épilepsie réfractaire (focale, myoclonique), un état de mal épileptique à la présentation, des retards développementaux, une régression psychomotrice, une neuropathie axonale sensitivo-motrice, une myopathie, une ataxie cérébelleuse, une ophthalmoplégie, ou une migraine compliquée avec aura occipitale. Pour une évaluation diagnostique de tels troubles, un test des mutations de la POLG devrait être effectué, conformément à la pratique clinique actuelle (voir la rubrique 4.3).

Hyperammoniémie

Le traitement par valproate de sodium peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques d'ammoniaque (hyperammoniémie). C'est pourquoi les taux plasmatiques d'ammoniaque et d'acide valproïque doivent être vérifiés en cas d'apathie, de somnolence, de vomissements, d'hypotension et d'augmentation de la fréquence des crises. La posologie doit être réduite, si nécessaire.

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

Si l'on suspecte la présence d'un trouble enzymatique du cycle de l'urée, le métabolisme du patient doit être examiné avant le début du traitement par l'acide valproïque en raison du risque d'hyperammoniémie induit par le valproate (voir rubriques 4.3 et 4.4, Patients à risque d'hypocarnitinémie et Lésions hépatiques graves).

Patients à risque d'hypocarnitinémie

L'administration du valproate peut déclencher la survenue ou l'aggravation de l'hypocarnitinémie susceptible d'entraîner une hyperammoniémie (qui peut elle-même causer une encéphalopathie hyperammonémique). D'autres symptômes comme une toxicité hépatique, une hypoglycémie hypocétosique, une myopathie (y compris une cardiomyopathie), une rhabdomyolyse et un syndrome de Fanconi ont été observés, principalement chez les patients présentant des facteurs de risque d'hypocarnitinémie ou atteints d'une hypocarnitinémie préexistante. Les patients présentant un risque accru d'hypocarnitinémie symptomatique lorsqu'ils sont traités par valproate comprennent les patients atteints des troubles métaboliques, dont des troubles mitochondriaux liés à la carnitine (voir également la rubrique 4.4 Patients présentant la maladie mitochondriale connue ou suspectée et Troubles du cycle de l'urée et risque d'hyperammoniémie), les patients à l'apport nutritionnel en carnitine altéré, âgés de moins de 10 ans ou avec une utilisation concomitante de médicaments conjugués au pivalate ou d'autres antiépileptiques.

Il convient de demander aux patients de signaler immédiatement tout signe d'hyperammoniémie comme l'ataxie, le trouble de la conscience ou les vomissements. La supplémentation en carnitine doit être envisagée lorsque des symptômes d'hypocarnitinémie sont observés. Les patients présentant un déficit primaire systémique en carnitine et sous traitement pour l'hypocarnitinémie ne peuvent être traités par valproate uniquement si les bénéfices du traitement par valproate l'emportent sur les risques encourus par ces patients et en cas d'absence d'alternative thérapeutique. Chez ces patients, la surveillance de la carnitine doit être mise en œuvre.

Les patients souffrant d'un déficit en carnitine palmitoyltransférase de type II doivent être avertis du risque accru de rhabdomyolyse pendant le traitement par l'acide valproïque. La supplémentation en carnitine doit être envisagée chez ces patients. Voir également les rubriques 4.5, 4.8 et 4.9.

Aggravation des crises

Comme avec les autres antiépileptiques, il est possible qu'avec le valproate, certains patients présentent, non pas une amélioration, mais une aggravation de la fréquence ou de la sévérité de leurs convulsions (y compris un état de mal épileptique), ou qu'un nouveau type de convulsions apparaisse. Si les convulsions s'aggravent, il faut encourager les patients à consulter leur médecin immédiatement (voir rubrique 4.8).

Patients avec insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la liaison du valproate de sodium à l'albumine sérique diminue et le volume de distribution augmente. Il peut être nécessaire de réduire la dose. Chez les patients sous hémodialyse, une augmentation de la dose peut être nécessaire. Le valproate est dialysable (voir rubrique 4.9). La surveillance des concentrations plasmatiques pouvant être trompeuse, la dose doit être ajustée en fonction de la réponse clinique (voir également rubrique 4.2).

Lupus érythémateux

L'utilisation de valproate de sodium n'entraîne que rarement des réactions du système immunitaire. Néanmoins, chez les patients présentant des signes de lupus érythémateux, le valproate de sodium ne peut être administré qu'après une évaluation soigneuse des risques et des bénéfices.

Réactions indésirables cutanées sévères et angiooedème

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 angio-oedème 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'angiooedème sont observés, une évaluation rapide est nécessaire et le traitement doit être interrompu si le diagnostic de réactions indésirables cutanées sévères ou d'angiooedème est confirmé.

Etat de coagulation

Parfois, en particulier à des doses élevées, des hémorragies et/ou une thrombocytopénie prolongées peuvent survenir. C'est pourquoi des examens complémentaires doivent être effectués chez les patients présentant des hémorragies inattendues des muqueuses ou une tendance accrue à former des hématomes.

Des précautions spécifiques doivent être prises si le temps de thromboplastine est prolongé de manière importante en présence d'autres modifications des paramètres biologiques : diminution du fibrinogène et des facteurs de coagulation (principalement facteur VIII) ou augmentation de la bilirubine ou des enzymes hépatiques. Le dosage des plaquettes, la détermination du temps de thromboplastine, du temps de saignement et le dosage du fibrinogène sont des examens recommandés avant toute intervention chirurgicale ou dentaire.

Le temps de prothrombine doit être suivi de près si des antagonistes de la vitamine K sont administrés concomitamment.

Prise de poids et syndrome des ovaires polykystiques

Lorsque du valproate sodique est administré à des femmes, et en particulier à des adolescentes, celles-ci doivent être surveillées en ce qui concerne une prise de poids et un trouble du cycle menstruel éventuels, parce que le valproate sodique peut augmenter le risque de syndrome des ovaires polykystiques. Cela comporte un hyperandrogénisme et une anovulation sans trouble détectable des fonctions des glandes surrénales ou hypophysaires (voir rubrique 4.8).

Valproate de sodium et HIV

Certaines études *in vitro* ont montré que le valproate de sodium stimule la réplication du virus de l'immunodéficience humaine. La signification clinique de cette découverte n'est pas élucidée.

Carbapénèmes

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

Patients diabétiques

Étant donné que le valproate de sodium est partiellement métabolisé en corps cétoniques, la possibilité d'obtenir des résultats faussement positifs aux tests d'excrétion des corps cétoniques doit être prise en compte chez les patients diabétiques chez qui une acidocétose est suspectée.

Administration intraveineuse

Des techniques d'injection soigneuses doivent obligatoirement être appliquées pour éviter toute injection intra-artérielle, paraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire accidentelle, qui entraînerait une nécrose des tissus.

Population pédiatrique

Chez le nourrisson, le valproate de sodium n'est la substance active de première ligne que dans des cas exceptionnels ; il ne doit être utilisé qu'avec une grande prudence et après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque, et si possible sous forme de monothérapie (voir ci-dessus Lésions hépatiques graves, Lésions pancréatiques, et voir également rubrique 4.5).

Le calendrier suivant pour les examens cliniques et biologiques (voir ci-dessous) est valable pour les enfants :

Avant le début du traitement, ensuite une fois par mois pendant 6 mois, et enfin deux fois à 3 mois d'intervalle. En outre, il est recommandé que les parents/tuteurs gardent un contact téléphonique régulier avec le médecin traitant entre les examens biologiques afin d'assurer la détection précoce de symptômes toxiques ou cliniques.

Tests biologiques à effectuer avant de commencer le traitement :

Hémogramme complet, y compris plaquettes, valeurs de coagulation (temps de thromboplastine = P-TT-SPA, fibrinogène), amylase sérique, ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, bilirubine totale, protéine, glycémie.

Tests biologiques à effectuer pendant le traitement :

En l'absence d'anomalies cliniques, l'hémogramme (plaquettes comprises) et la détermination des aminotransférases hépatiques sont suffisants. Cependant, un test évaluant les paramètres de coagulation doit être effectué lors d'un examen sur deux (voir ci-dessus).

Après 12 mois de traitement en l'absence d'anomalies, 2 à 3 examens par an (examens cliniques et biologiques) sont généralement suffisants.

Le calendrier suivant pour les examens cliniques et de laboratoire s'applique aux adolescents et aux adultes :

Chez l'adolescent et l'adulte, le risque de complications sévères ou fatales est très faible. Dès lors, une fois qu'un examen clinique détaillé et que les tests biologiques ont été réalisés *avant le début du traitement* (comme pour l'enfant, voir ci-dessus), il est recommandé d'effectuer un hémogramme (plaquettes comprises) et des tests de fonctionnement hépatique et pancréatique à intervalles réguliers, en particulier pendant les six premiers mois.

Cependant, le médecin traitant ne peut pas se baser exclusivement sur les paramètres sanguins chimiques car ils ne sont pas forcément anormaux dans tous les cas. Les antécédents et l'examen clinique revêtent une importance cruciale pour l'évaluation. Il faut aussi garder à l'esprit que les valeurs des enzymes hépatiques peuvent être élevées de manière transitoire chez certaines personnes sans signes de dysfonctionnement hépatique, en particulier au début du traitement.

En cas de changements affectant les médicaments concomitants (augmentation de la dose ou ajouts) connus pour impacter le foie, celui-ci doit être de nouveau surveillé, le cas échéant (voir également la rubrique 4.5 concernant le risque de lésions hépatiques en cas de prise de salicylates, d'autres antiépileptiques, notamment de cannabidiol).

Contenu en sodium

Ce médicament contient 41,6 mg de sodium par ampoule de **3 ml** solution injectable, ce qui équivaut à 2,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 138,8 mg de sodium par ampoule de **10 ml** solution injectable, ce qui équivaut à 6,9 % 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 des autres médicaments sur l'acide valproïque

Lorsque le valproate de sodium est associé à d'autres antiépileptiques, il faut tenir compte de la possibilité d'effets réciproques sur les concentrations plasmatiques : les antiépileptiques inducteurs enzymatiques tels que le **phénobarbital**, la **primidone**, la **phénytoïne** et la **carbamazépine** augmentent l'excrétion d'acide valproïque et en réduisent donc les effets.

Les taux des métabolites de l'acide valproïque peuvent être augmentés en cas d'utilisation concomitante de phénytoïne ou de phénobarbital. Dès lors, les patients traités par ces deux médicaments doivent être surveillés attentivement afin de détecter tout signe ou symptôme d'hyperammoniémie.

Le **felbamate** entraîne une augmentation dose-dépendante et linéaire de la concentration plasmatique d'acide valproïque libre d'environ 18%.

Une diminution des taux sanguins d'acide valproïque a été signalée en cas de coadministration avec des **carbapénèmes** ; cette association a réduit de 60 à 100 % les taux d'acide valproïque en l'espace d'environ deux jours. Compte tenu de l'ampleur de cette diminution et de la survenue rapide de cet effet, l'utilisation concomitante de carbapénèmes chez les patients stabilisés sous acide valproïque n'est pas considérée comme gérable et doit donc être évitée (voir rubrique 4.4).

La **rifampicine** peut diminuer les taux sanguins de valproate, et par conséquent conduire à une absence d'effet thérapeutique. Il peut donc être nécessaire d'adapter la posologie du valproate en cas de coadministration avec la rifampicine.

La **méfloquine** augmente la dégradation de l'acide valproïque et peut aussi avoir des effets spasmogènes. Une administration concomitante peut donc entraîner des crises d'épilepsie.

Les concentrations plasmatiques de valproate sont réduites par l'administration concomitante d'**inhibiteurs de protéase** tels que le lopinavir ou le ritonavir.

La concentration sérique d'acide valproïque peut être augmentée par l'administration concomitante de **cimétidine**, de **fluoxétine** et d'**érythromycine**. Cependant, on a également rapporté des cas où les concentrations sériques de l'acide valproïque ont été réduites par l'administration concomitante de fluoxétine.

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

Les œstrogènes sont des inducteurs des isoformes UDP-glucuronosyltransférase (UGT)

impliqués dans la glucuronidation du valproate et peuvent augmenter la clairance du valproate, ce qui entraînerait une diminution de la concentration sérique du valproate et pourrait réduire l'efficacité de valproate (voir rubrique 4.4). Une surveillance des taux sériques du valproate doit être envisagée.

À l'inverse, le valproate n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Par conséquent, le valproate ne diminue pas l'efficacité des agents œstroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale.

Le **métamizole** peut diminuer les taux sériques du valproate en cas d'administration concomitante, ce qui peut entraîner une diminution potentielle de l'efficacité clinique du valproate. Les prescripteurs doivent surveiller la réponse clinique (contrôle des crises épileptiques) et envisager une surveillance des taux sériques de valproate le cas échéant.

Méthotrexate

Certains rapports décrivent une diminution significative des taux sériques de valproate après administration de **méthotrexate**, avec apparition de convulsions. Les prescripteurs doivent surveiller la réponse clinique (contrôle des crises) et envisager de surveiller les taux sériques de valproate, le cas échéant.

Effets de l'acide valproïque sur les autres médicaments

L'augmentation de la concentration de **phénobarbital** liée au valproate, qui peut se manifester sous la forme d'une sédation importante, revêt une importance clinique particulière. Si elle survient, la dose de phénobarbital ou de primidone doit être réduite (la primidone est partiellement métabolisée en phénobarbital).

L'acide valproïque peut entraîner une augmentation transitoire considérable des concentrations de **phénytoïne** libre (non liée), mais, lors d'une utilisation concomitante, la concentration totale de phénytoïne diminue. Ceci n'a habituellement aucune signification clinique car la quantité de phénytoïne libre reste suffisante. Toutefois, le risque d'effets indésirables, en particulier de lésion cérébrale (voir rubrique 4.8), peut être augmenté.

L'acide valproïque peut augmenter les taux de **carbamazépine**-10,11-époxyde jusqu'à des niveaux toxiques, malgré des taux de carbamazépine restant dans la fourchette thérapeutique. Une surveillance clinique est indiquée, en particulier lorsqu'on commence un traitement combiné ; si nécessaire, la dose doit être adaptée.

L'acide valproïque inhibe le métabolisme de la **lamotrigine**. La posologie de lamotrigine doit donc être diminuée en cas d'utilisation concomitante. Le risque de réactions cutanées semble accru si des médicaments contenant de l'acide valproïque sont associés à la lamotrigine.

Le valproate de sodium augmente la concentration plasmatique d'**éthosuximide**, ce qui risque d'entraîner des effets indésirables. Lorsque ces deux médicaments sont associés, il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques d'éthosuximide.

L'acide valproïque peut augmenter les concentrations plasmatiques du **rufinamide**. L'augmentation dépend des concentrations d'acide valproïque. Une prudence particulière s'impose chez les enfants, car l'effet est plus marqué dans cette catégorie d'âge.

L'acide valproïque peut augmenter les concentrations plasmatiques de **felbamate** d'environ 50 %. Le métabolisme et la liaison aux protéines d'autres substances actives comme la codéine sont également affectés.

Chez des sujets en bonne santé, le valproate déplaçait le **diazépam** de sa liaison à l'albumine plasmatique et inhibait son métabolisme. Un traitement combiné est susceptible d'accroître la

concentration en diazépam non lié et de réduire la clairance plasmatique et le volume de distribution de la fraction libre de diazépam (de 25% et 20 %, respectivement). La demi-vie reste toutefois inchangée.

Chez des individus en bonne santé, un traitement simultané par valproate et **lorazépam** a entraîné une réduction de la clairance plasmatique du lorazépam dans des proportions allant jusqu'à 40 %.

L'acide valproïque peut augmenter les concentrations plasmatiques de **zidovudine**, ce qui entraîne un risque accru de réactions toxiques.

En cas d'utilisation concomitante, les taux de **nimodipine** peuvent augmenter de manière significative sous l'effet d'une inhibition métabolique.

Le valproate sodique peut potentialiser l'effet d'autres psychotropes, tels que les **antipsychotiques**, les **inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO)**, les **antidépresseurs** et les **benzodiazépines** ; dès lors, une surveillance clinique est recommandée, et la posologie sera ajustée le cas échéant.

L'acide valproïque peut diminuer les concentrations plasmatiques de l'**olanzapine**.

L'acide valproïque peut augmenter les concentrations plasmatiques du **propofol**. Une réduction de la dose de propofol doit être envisagée en cas d'administration concomitante de valproate.

Autres interactions

Risque de lésions hépatiques

L'utilisation concomitante de salicylates doit être évitée chez les enfants de moins de 3 ans en raison du risque de toxicité hépatique. L'utilisation concomitante de valproate et d'autres traitements anticonvulsivants augmente le risque de lésions hépatiques, en particulier chez les jeunes enfants (voir rubrique 4.4). L'utilisation concomitante de cannabidiol augmente l'incidence de l'élévation des transaminases. Lors d'essais cliniques incluant des patients de tous âges recevant concomitamment des doses de cannabidiol comprises entre 10 et 25 mg/kg et du valproate, des augmentations de l'ALAT plus de 3 fois supérieures à la limite supérieure de la normale ont été rapportées chez 19 % des patients. Le foie doit être surveillé de manière appropriée lorsque le valproate est utilisé concomitamment avec d'autres antiépileptiques présentant une toxicité hépatique potentielle, notamment le cannabidiol, et des réductions de la dose ou un arrêt du traitement doivent être envisagés en cas d'anomalies significatives des paramètres hépatiques (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante avec des médicaments inducteurs enzymatiques peut augmenter le risque de toxicité hépatique et d'hyperammoniémie.

Il est possible que des médicaments potentiellement hépatotoxiques, y compris l'alcool, exacerbent la toxicité hépatique.

Aucune diminution des concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux n'a été observée chez les femmes prenant des **contraceptifs hormonaux**, car le valproate de sodium n'a pas d'effet d'inducteur enzymatique.

Une absence a été observée lors de traitements simultanés avec des médicaments contenant de l'acide valproïque et du **clonazépam** chez des patients présentant des crises de type absence dans l'anamnèse.

L'administration concomitante du valproate et du **topiramate** ou de l'**acétazolamide** a été associée à une encéphalopathie et/ou une hyperammoniémie. Les patients traités par ces deux médicaments doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe et symptôme d'encéphalopathie hyperammonémique.

Médicaments conjugués au pivalate

L'administration concomitante de valproate et de médicaments conjugués au pivalate (comme le céfditoren pivoxil, l'adéfovir dipivoxil, le pivmécillinam et la pivampicilline) doit être évitée en raison du risque accru de déplétion en carnitine (voir rubrique 4.4. Patients à risque d'hypocarnitinémie). Les patients chez lesquels l'administration concomitante ne peut être évitée doivent être attentivement surveillés pour détecter tout signe et symptôme d'hypocarnitinémie.

L'utilisation concomitante de valproate de sodium et d'**anticoagulants** (p.ex. warfarine) ou d'acide acétylsalicylique peut accroître la tendance aux hémorragies. L'acide acétylsalicylique diminue également la liaison de l'acide valproïque aux protéines plasmatiques. Un contrôle régulier de la coagulation sanguine est donc recommandé. Le valproate de sodium et l'acide acétylsalicylique ne peuvent pas être administrés ensemble en cas de fièvre et de douleur, en particulier chez les bébés et les nourrissons.

Le risque de neutropénie/leucopénie peut être accru en cas d'administration concomitante d'acide valproïque et de **quétiapine**.

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.

Si le valproate de sodium est utilisé en association avec le **lithium**, les concentrations plasmatiques des deux substances actives doivent être régulièrement contrôlées.

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 en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée ;
- Le valproate est contre-indiqué 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 4.4).

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

Risque lié 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 neurologiques du développement en cas de monothérapie et de polythérapie par valproate par rapport à la population qui n'est pas exposée au valproate.

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

Chez l'animal : Des effets tératogènes ont été mis en évidence chez les souris, les rats et les lapins (voir rubrique 5.3).

Malformations congénitales suite à une exposition in utero

Une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) a montré que l'incidence des malformations congénitales majeures chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est d'environ 11 %. Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale (environ 2 à 3 %). Le risque de malformations congénitales majeures chez les enfants après une exposition *in utero* au médicament antiépileptique en polythérapie incluant le valproate est plus élevé qu'avec les médicaments antiépileptiques en polythérapie n'incluant pas le valproate. Ce risque est dose-dépendant dans la monothérapie par valproate et les données disponibles suggèrent qu'il est dose-dépendant dans la polythérapie par valproate. Cependant, aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

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

L'exposition au valproate *in utero* peut également entraîner des troubles de l'audition ou une surdité en raison de malformations des oreilles et/ou du nez (effet secondaire) et/ou en raison d'une toxicité directe sur la fonction auditive. Des cas décrivent une surdité unilatérale et bilatérale ou des troubles de l'audition. L'issue n'est pas rapportée pour tous les cas, mais lorsqu'elle est rapportée, le plus souvent aucune récupération n'avait été observée.

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 capacité visuelle.

Troubles neurologiques du développement suite à une exposition in utero

Les données mettent en évidence que le valproate peut entraîner des troubles du développement psycho-moteur chez les enfants exposés *in utero*. Le risque de troubles neurologiques du développement (notamment l'autisme) semble dose-dépendant lorsque le valproate est utilisé en monothérapie, mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. Lorsque le valproate est administré en polythérapie avec d'autres médicaments antiépileptiques pendant la grossesse, les risques de troubles neurologiques du développement chez les enfants augmentent également de manière significative par rapport aux enfants de la population générale ou ceux nés de mères épileptiques non traitées.

La période à risque pendant la grossesse n'est pas connue avec certitude, mais la possibilité que le risque concerne toute la grossesse ne peut être exclue.

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 issues d'une étude basée sur la population montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque accru de troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations non exposées de l'étude.

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

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 faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et cela, avant que la contraception ne soit arrêtée (voir rubrique 4.4). 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.

Femmes enceintes

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 exposer au risque de décès pour la mère et pour l'enfant à naître.

Si, en cas de situations exceptionnelles, malgré les risques connus associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse, et après évaluation attentive des traitements alternatifs, le valproate devait absolument être maintenu pour contrôler l'épilepsie chez une femme enceinte, il est recommandé :

- d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir la posologie quotidienne en plusieurs doses plus petites 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 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 pourrait diminuer le risque d'apparition 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 malformations liées au valproate.

Femmes en âge de procréer

Produits contenant des œstrogènes

Les produits contenant des œstrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes, peuvent augmenter la clairance du valproate, ce qui entraînerait une diminution de la concentration sérique du valproate et pourrait potentiellement réduire l'efficacité de valproate (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Risque chez le nouveau-né

- De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. Ce syndrome hémorragique est lié à une thrombopénie, une hypofibrinogénémie et/ou une diminution des autres facteurs de coagulation. Une afibrinogénémie a également été rapportée et peut être fatale. Toutefois, ce syndrome doit être distingué du déficit en facteurs de la vitamine K induit par le phénobarbital et les inducteurs enzymatiques. Par conséquent, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, les tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés.
- Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse.
- Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant la grossesse.
- Un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse.

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 si nécessaire.

Allaitement

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

La décision de suspendre l'allaitement ou de suspendre le traitement par /ne pas utiliser Valproate Desitin 100 mg/ml solution injectable doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Des cas d'aménorrhée, d'ovaires polykystiques et d'augmentation des taux de testostérone ont été rapportés chez des femmes traitées avec du valproate (voir rubrique 4.8). L'administration du valproate peut également nuire à la fertilité chez l'homme (voir rubrique 4.8). L'administration de valproate peut également altérer la fertilité chez les hommes (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 cas rapportés suggèrent qu'une forte réduction de la dose peut améliorer la fertilité. Cependant, dans d'autres cas, le caractère réversible de l'infertilité masculine était inconnu.

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

Le temps de réaction peut être altéré lors d'un traitement par le valproate de sodium. Ceci doit être pris en compte dans les situations où le niveau d'attention doit être important, par exemple pendant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables pouvant résulter de l'utilisation de Valproate Desitin solution injectable sont tous ceux qui sont associés aux formulations orales de valproate.

En cas d'administration parentérale, une sensation de brûlure au site d'injection peut aussi survenir.

Les effets indésirables les plus souvent signalés pour le valproate de sodium sont les troubles gastro-intestinaux, survenant chez environ 20 % des patients. Ils sont généralement légers ou modérés, transitoires, et nécessitent rarement l'arrêt du traitement.

Des cas de lésions hépatiques graves (et même mortelles) ont été observés, en particulier chez des enfants traités par des doses importantes ou en association avec d'autres antiépileptiques.

Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence selon la convention MedDRA:

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10000$)

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

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence
--	---------------	----------	--------------	------	-----------	-----------

						indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Syndrome myélodysplasique		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4), leucopénie, anémie, hémorragie	Pancytopénie	Affections de la moelle osseuse, aplasie de la lignée rouge, agranulocytose, anémie macrocytaire, macrocytose	Diminution des concentrations de fibrinogène et/ou du facteur de coagulation VIII, trouble de l'agrégation plaquettaire, prolongation du temps de saignement, lymphocytopénie, neutropénie, éosinophilie	
Affections du système immunitaire			Angioedème	Lupus érythémateux, rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)		Réactions allergiques (voir aussi « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »)
Affections endocriniennes			Hyperandrogénie (hirsutisme, virilisme, acné,	Hypothyroïdie		

			alopécie typiquement masculine et/ou élévation des taux d'androgènes)			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperammoniémie* 1	Augmentation du poids (facteur de risque pour le syndrome des ovaires polykystiques, surveillance soigneuse requise, veuillez-vous reporter à la rubrique 4.4) ou diminution du poids, augmentation ou diminution de l'appétit, hyperinsulinémie, hyponatrémie, faibles taux de cholestérol HDL	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	Faibles niveaux de la protéine I de liaison du facteur de croissance analogue à l'insuline, obésité		Hypocarnitinémie (voir rubriques 4.3 et 4.4)
Affections psychiatriques		Agressivité* ² , agitation* ² , trouble de l'attention* ² , confusion, hallucinations, anorexie	Irritabilité	Trouble du comportement* ² , hyperactivité psychomotrice* ² , trouble de l'apprentissage* ² , difficultés	Psychose, anxiété, dépression	

				d'endormissement		
Affections du système nerveux	Tremblement	Céphalée, endormissement, somnolence, paresthésies, trouble de la mémoire, nystagmus, étourdissements, stupeur ^{*3} , convulsions ^{*3} , troubles extrapyramidaux	Aggravation des crises, hyperactivité, spasticité, ataxie, léthargie ^{*3} , encéphalopathie ^{*4} , syndrome parkinsonien (réversible). Coma transitoire, associé dans certains cas à une augmentation de la fréquence des crises. Modification de la perception du goût ^{*5}	Trouble cognitif, démence associée à une atrophie cérébrale (réversible après l'arrêt du traitement), diplopie, dysarthrie, troubles de la coordination		Sédation
Affections de l'oreille et du labyrinthe					Perte auditive (réversible ou irréversible), acouphène	
Affections vasculaires			Vascularite			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Épanchement pleural (éosinophilique)			
Affections gastro-intestinales	Douleur ^{*6} , nausées ^{*6} , vomissements	Diarrhée ^{*6} , trouble gingival (principalement hyperplasie)	Pancréatite (parfois fatale, voir rubrique 4.4)	Hypersalivation		

		e gingivale), stomatite				
Affections hépatobilia ires		Modificatio ns dans les tests hépatique s	Lésion hépatique sévère* ⁷ , notammen t insuffisanc e hépatique (voir rubrique 4.4)			
Affections de la peau et du tissu sous- cutané		Hypersens ibilité, alopécie transitoire, éclaircisse ment du système pileux et frisure des cheveux, troubles de l'ongle et du lit de l'ongle	Exanthèm e	Syndrome de Stevens- Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorph e		Hirsutisme (p. ex. résultant d'un syndrome des ovaires polykystiq ues), hyperpig mentation
Affections musculo- squelettiqu es et systémiqu es			Diminution de la densité minérale osseuse* ⁸ , ostéopéni e* ⁸ , ostéoporo se* ⁸ et des fractures* ⁸	Rhabdom yolyse (voir rubrique 4. 4)		
Affections du rein et des voies urinaires		Incontinen ce urinaire	Défaillanc e rénale	Syndrome de Fanconi, énurésie, néphrite tubulo- interstitiell e		Détériorati on de la fonction rénale
Affections des organes de reproducti on et du sein		Aménorrh ée	Dysménor rhée	Syndrome des ovaires polykystiq ues, infertilité masculine (voir rubrique		Spermato genèse anormale (avec diminution du nombre et/ou de la mobilité des

				4.6)		spermatoz oïdes)
Affections congénital es, familiales et génétiques	Affections congénital es, troubles du développe ment psycho- moteur (voir rubriques 4.4 et 4.6)					
Troubles généraux et anomalies au site d'administr ation			Hypother mie	Inflammati on et douleur au site d'injection *5, œdème		Des troubles tissulaires peuvent se produire après une injection intra- artérielle ou périveineu se erronée.*5 Des étourdisse ments peuvent se produire en cas d'administ ration intraveine use*5
Investigati ons				Diminution des facteurs de coagulatio n (au moins 1), anomalies aux tests de la coagulatio n (p. ex. allongeme nt du temps de		Tests de la fonction thyroïdien ne anormaux, anomalie de Pelger- Huët acquise*9

				Quick, allongement du temps de thromboplastine partielle activée, allongement du temps de thrombine, augmentation de l'INR, voir rubriques 4.4 et 4.6), déficit en biotine/biotinidase		
--	--	--	--	--	--	--

*1 Des cas de hyperammoniémie associées à des symptômes neurologiques ont également été rapportées. Dans de tels cas, des investigations supplémentaires doivent être réalisées (voir les rubriques 4.3 et 4.4 Troubles du cycle de l'urée et risque d'hyperammoniémie et Patients à risque d'hypocarnitinémie).

*2 Ces effets indésirables s'observent principalement dans la population pédiatrique.

*3 Des cas de stupeur et de léthargie sont parfois accompagnés d'une augmentation de l'incidence des convulsions, qui ont disparu après une réduction de la dose ou l'arrêt du médicament. La majorité de ces cas se sont produits pendant un traitement combiné (en particulier avec du phénobarbital ou du topiramate) ou après une augmentation rapide de la dose.

*4 Dans des cas peu fréquents, on a observé une encéphalopathie de pathogenèse inconnue peu après l'administration d'un médicament contenant de l'acide valproïque ; ce symptôme s'est avéré réversible après l'arrêt du traitement. Dans quelques-uns de ces cas, une augmentation des concentrations d'ammoniaque, et, en association avec du phénobarbital, une augmentation des concentrations de phénobarbital, ont été décrites. Dans des cas isolés, en particulier avec des doses élevées ou en association avec d'autres antiépileptiques, on a observé des encéphalopathies chroniques. Celles-ci étaient associées à des symptômes neurologiques et à des troubles des fonctions corticales supérieures, dont l'étiologie n'a pas non plus pu être établie.

*5 Ces effets indésirables n'ont été rapportés que pour l'administration parentérale.

*6 Des nausées, des douleurs abdominales hautes et de la diarrhée peuvent survenir chez certains patients au début de leur traitement. Ces symptômes disparaissent habituellement en quelques jours et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Des nausées ont été observées quelques minutes après une injection intraveineuse ; elles disparaissent en quelques minutes.

*7 Une attention particulière doit être portée aux signes suivants de lésion hépatique: diminution de l'effet antiépileptique caractérisé par la récurrence ou l'augmentation des crises épileptiques, sensation de faiblesse physique, perte d'appétit, nausées ou vomissements répétés, douleurs épigastriques d'origine inconnue, formation d'œdèmes

généralisés ou localisés, manque d'énergie, troubles de la conscience s'accompagnant de confusion, agitation et troubles du mouvement. Dans des cas très rares, on a observé également des lésions pancréatiques accompagnées de signes cliniques similaires. Les enfants et les nourrissons doivent être étroitement surveillés afin de détecter ces signes cliniques. Si les symptômes cités ci-dessus sont persistants ou sévères, des analyses biologiques adéquates doivent être effectuées en plus d'un examen clinique détaillé (voir rubrique 4.4).

*8 Il y a eu des rapports faisant état d'une diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures chez des patients sous traitement prolongé par valproate sodique. Le mécanisme par lequel le valproate sodique affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié.

*9 Une anomalie de Pelger-Huët acquise a été rapportée dans des cas avec et sans syndrome myélodysplasique.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité du valproate dans la population pédiatrique est comparable à celui constaté chez les adultes, mais certains effets indésirables sont plus sévères ou principalement observés dans la population pédiatrique. Il existe un risque particulier de sévère atteinte hépatique chez les nourrissons et les jeunes enfants, en particulier en dessous de l'âge de 3 ans. Les jeunes enfants sont particulièrement exposés à un risque 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, le comportement anormal, l'hyperactivité psychomotrice et les troubles de l'apprentissage sont principalement observés dans la population pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Lorsqu'un cas d'intoxication a été décelé, la possibilité d'une intoxication multiple due à l'ingestion éventuelle de plusieurs médicaments, par exemple dans le cadre d'une tentative de suicide, doit être envisagée.

Dans la fourchette posologique de référence (340-700 µmol/l), l'acide valproïque présente une toxicité relativement faible. Des cas individuels rares de surdosage aigu et chronique, entraînant la mort du patient, ont été signalés dans la littérature.

Symptômes de surdosage

Les symptômes d'une intoxication sont caractérisés par une confusion, une sédation voire un coma, une myasthénie et une hyporéflexie ou une aréflexie. Des cas individuels d'hypotension, de myosis, de troubles cardiovasculaires et respiratoires, d'œdème cérébral, d'acidose métabolique, d'hypocalcémie et d'hypernatrémie ont également été observés. Chez l'adulte et l'enfant, des taux plasmatiques élevés entraînent des réactions neurologiques anormales et des modifications du comportement.

Une hypernatrémie peut se manifester en cas de surdosage en raison de la teneur en sodium de la formulation de valproate.

Traitement du surdosage

Il convient de surveiller l'état clinique et mental du patient, ses fonctions respiratoire et cardiaque (ECG, télémétrie), ainsi que les paramètres biologiques, notamment les électrolytes, l'équilibre acido-basique, l'hématologie, les paramètres rénaux et les enzymes hépatiques. Une surveillance attentive est nécessaire pour évaluer l'état du patient et réagir rapidement le cas échéant. Après ingestion orale, l'absorption peut être évitée par l'administration de charbon activé, qui doit par conséquent toujours être envisagée après ingestion. Il faut veiller à prévenir l'aspiration associée à l'inhibition de l'absorption, éventuellement avec l'aide d'un anesthésiste. En cas d'empoisonnement, un traitement général de soutien et symptomatique doit être appliqué. Un débit urinaire adéquat doit être surveillé. Dans les cas sévères, l'hémodialyse et l'hémoperfusion peuvent favoriser l'élimination. La naloxone a été utilisée avec succès dans certains cas de surdosage.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques/ dérivés d'acides gras
Code ATC : N03A G01

L'acide valproïque est un antiépileptique qui ne présente aucune ressemblance structurelle avec les composés actifs des autres antiépileptiques. L'efficacité anticonvulsivante de l'acide valproïque a été prouvée chez des animaux de laboratoire et chez l'homme. L'explication reconnue de ce phénomène est une augmentation de l'inhibition liée au GABA via un effet présynaptique sur le métabolisme du GABA et/ou un effet postsynaptique direct sur les canaux ioniques des membranes neuronales.

L'acide valproïque est légèrement soluble dans l'eau (1:800), tandis que le valproate de sodium est facilement soluble dans l'eau (1:0,4).

Les protéines transporteuses multi-médicaments éliminent les substances pharmaceutiques du cerveau et peuvent ainsi réduire la concentration des antiépileptiques au niveau de leur site d'action. La sur-expression de transporteurs multi-médicaments peut entraîner une pharmacorésistance et donc le développement d'un état de mal épileptique résistant au traitement ou d'une épilepsie résistante au traitement. Des investigations précliniques montrent que le valproate n'est pas éliminé du cerveau par des transporteurs multi-médicaments (c.-à-d. qu'il n'est pas un substrat pour les protéines transporteuses multi-médicaments). Le développement d'une pharmacorésistance au valproate induite par des transporteurs multi-médicaments est dès lors considéré comme peu probable.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Lors d'une administration en intraveineuse, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes quasi immédiatement.

Distribution

Le volume de distribution dépend de l'âge du patient et est généralement compris entre 0,13 - 0,23 l/kg et 0,13 - 0,19 l/kg pour les adolescents.

Jusqu'à 90 à 95 % de l'acide valproïque sont liés aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. La liaison aux protéines diminue en cas de doses plus élevées. La liaison aux protéines plasmatiques est moindre chez les patients âgés et chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal ou hépatique. Au cours d'une étude, on a observé une élévation des valeurs du composé actif libre (de 8,5 à plus de 20 %) chez des patients présentant une diminution importante de la fonction rénale.

Les taux plasmatiques d'équilibre sont atteints au bout de 3 à 5 jours si le traitement est instauré au moyen d'une dose d'entretien.

Pendant la grossesse, la clairance hépatique et la clairance rénale augmentent, ainsi que le volume de distribution au cours du troisième trimestre ; ce phénomène peut s'accompagner d'une diminution de la concentration plasmatique, même avec des doses identiques. En outre, une modification de la liaison aux protéines plasmatiques a été observée pendant la grossesse, s'accompagnant d'une augmentation de l'acide valproïque libre (doté d'une action thérapeutique).

Transfert placentaire (voir rubrique 4.6)

Le valproate traverse la barrière placentaire tant chez les espèces animales que chez l'homme :

- Chez les espèces animales, le valproate traverse le placenta dans une mesure similaire à celle observée chez l'homme.
- Chez l'homme, plusieurs publications ont évalué la concentration du valproate dans le cordon ombilical des nouveau-nés à l'accouchement.

La concentration sérique de valproate dans le cordon ombilical, qui représente celle présente chez le fœtus, était similaire ou légèrement plus élevée que celle observée chez les mères.

L'acide valproïque passe dans le lait maternel. À l'équilibre, la concentration dans le lait maternel correspond à environ 10 % de la concentration plasmatique.

La concentration de l'acide valproïque dans le liquide céphalorachidien s'élève à environ 10 % des concentrations plasmatiques correspondantes.

Biotransformation

La biotransformation se fait par glucuronoconjugaison et par bêta-oxydation, oméga-oxydation et oméga-1-oxydation. Environ 20 % de la dose administrée sont excrétés dans l'urine sous la forme d'ester glucuronide. 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 % apparaissent dans l'urine.

Elimination

Chez le sujet en bonne santé, la clairance plasmatique est de 5 à 10 ml/min ; la clairance augmente en cas d'ingestion d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques (chez des patients souffrant d'épilepsie, on a mesuré une clairance de 12,7 ml/min). Lorsqu'elle est utilisée en monothérapie, la substance active a une demi-vie plasmatique moyenne de 12 à 16 heures, qui n'est pas modifiée lors d'un traitement à long terme.

Chez les enfants et les adolescents âgés de plus de 10 ans, la clairance du valproate est similaire à celle rapportée chez les adultes. Chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans, la clairance systémique du valproate varie avec l'âge. Chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à 2 mois, la clairance du valproate est diminuée par rapport aux adultes, son niveau le plus bas étant observé juste après la naissance. Dans une revue de la littérature scientifique, la demi-vie du valproate chez les nourrissons de moins de 2 mois a présenté 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.

La demi-vie est plus longue chez les patients souffrant de maladies hépatiques. En cas de surdosage, on a observé des demi-vies allant jusqu'à 30 heures.

Linéarité/non-linéarité

La relation entre la dose et les concentrations plasmatiques est linéaire. Il n'y a aucune corrélation directe entre les taux plasmatiques d'acide valproïque et l'efficacité, mais on considère généralement que la fourchette de référence est de l'ordre de 340 à 700 µmol/l. Au-delà de 700 µmol/l, les effets indésirables peuvent s'intensifier.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le valproate de sodium s'est révélé tératogène, provoquant des anomalies congénitales telles que des anomalies rénales et squelettiques, chez la souris, le rat et le lapin. Un effet du valproate de sodium sur le développement testiculaire, la formation des spermatozoïdes et la fertilité chez l'homme ne peut être exclu.

Les études effectuées chez l'animal ont montré qu'une exposition au valproate *in utero* entraîne des modifications morphologiques et fonctionnelles du système auditif chez le rat et la souris.

Cancérogénicité et mutagénicité

Le valproate ne s'est pas révélé mutagène pour les bactéries ou lors du test in vitro du lymphome chez la souris et n'a pas non plus induit de réparation de l'ADN dans les cultures primaires d'hépatocytes de rat. Cependant, des résultats contradictoires ont été observés in vivo aux doses tératogènes selon les méthodes d'administration. Le valproate n'a induit aucune aberration chromosomique dans la moelle osseuse du rat et n'a provoqué aucun effet létal dominant chez les souris après une administration orale, voie d'administration privilégiée chez les humains. L'injection intrapéritonéale de valproate a augmenté le nombre de cassures de brins d'ADN et de lésions chromosomiques chez les rongeurs.

De plus, une augmentation des échanges de chromatides sœurs chez les patients épileptiques exposés au valproate par rapport aux sujets sains non traités a été rapportée dans des études publiées. Des résultats conflictuels ont toutefois été obtenus en comparant les données relatives aux patients épileptiques traités par valproate à celles de patients épileptiques non traités. La pertinence clinique de ces résultats en matière d'ADN et de chromosomes n'est pas connue.

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de cancérogénicité.

Au cours d'études de cancérogénicité portant sur des rats et des souris, on a observé une incidence accrue de fibrosarcome sous-cutané à des doses élevées chez les rats mâles.

Toxicité reproductive

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

Dans les études de toxicité à doses répétées, une dégénérescence/atrophie des testicules (y compris une dégénérescence du canal déférent) ou 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 DSENO associées pour les résultats testiculaires de 270 mg/kg/jour chez les rats adultes et de 90 mg/kg/jour chez les chiens adultes.

Les comparaisons de marge de sécurité basée sur l'ASC extrapolée chez le rat et le chien indiquent qu'il pourrait n'y avoir aucune marge de sécurité.

Chez les rats juvéniles, 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 sur les testicules pour la population pédiatrique demeure inconnue.

Lors d'une étude sur la fertilité chez les rats, 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'Homme (voir les rubriques 4.6 et 4.8).

Des troubles comportementaux ont été rapportés chez les descendants de première génération après une exposition *in utero* chez la souris et chez le rat. Certains changements comportementaux ont également été observés chez la deuxième génération ; ceux-ci étaient moins prononcés dans la troisième génération de souris après une exposition importante *in utero* de la première génération à des doses tératogènes de valproate. Les mécanismes sous-jacents et la pertinence clinique de ces résultats ne sont pas connus.

Toxicité chronique

Au cours des études de toxicité chronique menées chez le rat et chez le chien on a également observé des modifications des poumons et de la prostate. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Édétate disodique

Eau pour injection

Hydroxyde de sodium, pour ajustement du pH

Acide chlorhydrique (conc.), pour ajustement du pH

6.2 Incompatibilités

Valproate Desitin solution injectable ne peut pas être administré dans la même voie intraveineuse que d'autres médicaments et ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

La stabilité physico-chimique de la solution diluée en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 jours à des températures comprises entre 20 et 22°C. D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé

immédiatement, les durées de conservation en cours d'utilisation et les conditions de conservation préalables à l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne peuvent en principe pas dépasser 24 heures à 2 à 8°C, à moins que la dilution n'ait été effectuée dans des conditions antiseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ampoules en verre incolore « one-point-cut » (OPC), dont l'intérieur est revêtu de silicone, contenant 3 ml/10 ml de solution injectable.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Valproate Desitin solution injectable est prêt à l'emploi. Il peut être injecté lentement dans une veine (IV) ou administré après dilution, par perfusion intraveineuse, dans une solution de 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9%) ou dans une solution de 50 mg/ml de glucose (5%). La dilution doit être effectuée selon des techniques aseptiques.

Valproate Desitin 100 mg/ml solution injectable est exclusivement destiné à un usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Avant utilisation, procéder à une inspection visuelle de la solution diluée. N'utiliser que des solutions limpides et sans particules.

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

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE229153 (10 ml)
BE229144 (3 ml)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/10/2001
Date de dernier renouvellement : 22/03/2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2025
Date d'approbation AFMPS : 04/2026