

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 07/08/2015

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Valproate de sodium
20,00 g
Pour 100 ml.
1 ml de solution correspond à 200 mg de valproate de sodium.
Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Chez l'adulte : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique:

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

Chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique:

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

Chez l'enfant :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Le traitement par DEPAKINE doit être débuté et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie. Le traitement doit être instauré uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements (voir rubriques 4.4 et 4.6) et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à

intervalles réguliers au cours du traitement. DEPAKINE doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace.

La dose journalière peut être répartie en 2 prises minimum.

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

Posologie

Posologie moyenne par 24 heures :

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

- adolescents et adultes : 20 à 30 mg par kg (les formes comprimés ou comprimé chrono ou granulés à libération prolongée seront de préférence utilisées).

La prescription doit s'effectuer exclusivement en milligrammes.

Le flacon de solution buvable est accompagné d'une seringue pour administration orale. Les traits de graduation indiquent les doses exprimées en milligrammes (une graduation tous les 25 mg, de 50 mg à 400 mg).

Mode d'administration

Voie orale.

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

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

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

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

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

Mise en route du traitement

- S'il s'agit d'un malade déjà en traitement et recevant d'autres antiépileptiques, introduire progressivement le valproate de sodium pour atteindre la dose optimum en deux semaines environ, puis réduire éventuellement les thérapeutiques associées en fonction du contrôle obtenu ;

- S'il s'agit d'un malade ne recevant pas d'autres antiépileptiques, l'ascension de la posologie s'effectue de préférence par paliers successifs tous les 2 ou 3 jours de façon à atteindre la posologie optimum en une semaine environ.

- En cas de nécessité, l'association d'autres antiépileptiques doit être réalisée de manière progressive (voir rubrique 4.5).

4.3. Contre-indications

- Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des constituants du médicament.

- Hépatite aiguë.

- Hépatite chronique.

- Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.

- Porphyrie hépatique.

- Le valproate est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles mitochondriaux connus, causés par des mutations du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié à la POLG (voir la rubrique 4.4).

- Association à la méfloquine, au millepertuis (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations spontanées observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne le valproate, il s'agit essentiellement d'une modification du traitement antiépileptique concomitant ou d'une interaction pharmacocinétique (voir rubrique 4.5), d'une toxicité (hépatopathie ou encéphalopathie - voir rubriques 4.4 et 4.8) ou d'un surdosage.

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

Hépatopathies

Conditions de survenue

Des atteintes hépatiques d'évolution sévère parfois mortelle ont été rapportées exceptionnellement. Les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 3 ans présentant une épilepsie sévère et notamment une épilepsie associée à des lésions cérébrales, un retard psychique et (ou) une maladie métabolique ou dégénérative d'origine génétique, sont les plus exposés à ce risque. Au-delà de l'âge de 3 ans, l'incidence de survenue diminue de façon significative et décroît progressivement avec l'âge. Dans la grande majorité des cas, ces atteintes hépatiques ont été observées pendant les 6 premiers mois de traitement, le plus souvent entre la 2^e et la 12^e semaine et, généralement au cours de polythérapie antiépileptique.

Signes évocateurs

Le diagnostic précoce reste avant tout basé sur la clinique. En particulier, il convient de prendre en considération notamment chez les patients à risque (voir condition de survenue) 2 types de manifestations qui peuvent précéder l'ictère :

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

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

Détection

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

Parmi les examens classiques, les tests reflétant la synthèse protéique et notamment le TP (taux de prothrombine) sont les plus pertinents. La confirmation d'un taux de prothrombine anormalement bas, surtout s'il s'accompagne d'autres anomalies biologiques (diminution significative du fibrinogène et des facteurs de coagulation, augmentation de la bilirubine, élévation des transaminases - voir rubrique 4.4), doit conduire à arrêter le traitement par ce médicament (ainsi que par prudence et s'ils sont co-prescrits, les dérivés salicylés, puisqu'ils utilisent la même voie métabolique).

Pancréatite

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

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

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

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

Risque suicidaire

Des idées et comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour le valproate. Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux

patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Patients présentant la maladie mitochondriale connue ou suspectée

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

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

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

Interactions médicamenteuses

La prise de ce médicament est déconseillée en association à la lamotrigine et aux pénems (voir rubrique 4.5).

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

Précautions d'emploi

Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement (cf. rubrique 4.3) puis une surveillance périodique pendant les 6 premiers mois, tout spécialement chez les patients à risque (cf. rubrique 4.4).

Il est à souligner que comme avec la plupart des antiépileptiques on peut observer, notamment en début de traitement, une augmentation modérée, isolée et transitoire des transaminases, en l'absence de tout signe clinique.

Dans ce cas, il est conseillé de pratiquer un bilan biologique plus complet (en particulier taux de prothrombine), de reconsidérer éventuellement la posologie et de réitérer les contrôles en fonction de l'évolution des paramètres.

Chez l'enfant de moins de 3 ans, il est conseillé de n'utiliser le valproate qu'en monothérapie, après avoir évalué l'intérêt thérapeutique par rapport au risque d'hépatopathie et de pancréatite chez les patients de cette classe d'âge (voir rubrique 4.4).

Un examen hématologique (NFS incluant les plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation) est recommandé préalablement au traitement, puis à 15 jours et en fin de traitement, ainsi qu'avant une intervention chirurgicale et en cas d'hématomes ou de saignements spontanés (cf. rubrique 4.8).

Chez l'enfant, éviter la prescription simultanée de dérivés salicylés compte tenu du risque d'hépatotoxicité (voir rubrique 4.4) et du risque hémorragique.

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

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

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

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

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

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

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

La prise d'alcool est déconseillée pendant la durée du traitement par DEPAKINE.

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

Associations contre-indiquées

+ Méfloquine

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

+ Millepertuis

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

Associations déconseillées

+ Lamotrigine

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

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

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

+ Pénems

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

Associations nécessitant des précautions d'emploi

+ Aztreonam

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

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

+ Carbamazépine

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

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

+ Felbamate

Augmentation des concentrations sériques de l'acide valproïque par diminution de 22 % à 50 % de sa clairance, avec risque de surdosage.

Surveillance clinique, contrôle biologique et adaptation éventuelle de la posologie du valproate pendant le traitement par le felbamate et après son arrêt. De plus, l'acide valproïque peut diminuer jusqu'à 16% la clairance moyenne du felbamate.

+ Phénobarbital, et par extrapolation primidone

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

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

+ Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne)

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

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

+ Rifampicine

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

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

+ Topiramate

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

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

+ Zidovudine

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

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

Associations à prendre en compte

+ Nimodipine (voie orale et par extrapolation, voie injectable)

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

Autres formes d'interactions

+ Contraceptifs oraux

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

+ Lithium

DEPAKINE n'a pas d'effet sur la lithémie.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse

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

Malformations congénitales

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

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

Troubles neuro-développementaux

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

Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels

que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire. Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés *in utero* au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* est indépendante du QI maternel. Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

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

Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer (voir ci-dessus et rubrique 4.4) DÉPAKINE ne doit pas être utilisée chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse :

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

Le traitement par le valproate ne doit pas être interrompu sans une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement pour la patiente, par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'épilepsie. Pendant la grossesse, les crises tonico-cloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent entraîner des conséquences graves voire mortelles pour la mère et le fœtus. Si après évaluation attentive des risques et des bénéfices le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (absence d'alternative), il conviendrait :

- d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.

- une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate.

- d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Avant l'accouchement :

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

Risque chez le nouveau-né

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

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

- Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant la grossesse.

- Un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Allaitement

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

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

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Classification des fréquences attendues :

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

Affections congénitales, familiales et génétiques

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Fréquent : anémie, thrombopénie

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

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

- Peu fréquent : leucopénie, pancytopénie.

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

Investigations

- Fréquent : prises de poids*

- Rare : diminution d'au moins un facteur de coagulation, tests de coagulation anormaux (tel que allongement du temps de prothrombine, allongement du temps de céphaline activé, allongement du

temps de thrombine, augmentation de l'INR) (voir rubriques 4.4 et 4.6), déficit en vitamine B8 (biotine)/déficit en biotinidase

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

Affections du système nerveux

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

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

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- Fréquent : pertes d'audition

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Peu fréquent : épanchement pleural

Affections gastro-intestinales

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

Affections du rein et des voies urinaires

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Affections endocriniennes

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

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

*Une hyperammoniémie isolée et modérée sans modification des tests biologiques hépatiques peut être observée, surtout en cas de polythérapie, et ne doit pas faire interrompre le traitement. Toutefois, des cas d'hyperammoniémie avec symptômes neurologiques (pouvant aller jusqu'au coma) ont aussi été rapportés, nécessitant alors des investigations complémentaires (voir rubrique 4.4).

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

- Rare : syndrome myélodysplasique

Affections vasculaires

- Fréquent : hémorragie (voir rubriques 4.4 et 4.8)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Peu fréquent : hypothermie, œdème périphérique non sévère

Affections hépatobiliaires

- Fréquent : hépatopathies (cf rubrique 4.4).

Affections des organes de reproduction et du sein

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

Affections musculo-squelettiques et systémiques

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

Affections psychiatriques

- Fréquent : état confusionnel, hallucinations, agressivité*, agitation*, troubles de l'attention*

- Rare : comportement anormal*, hyperactivité psychomotrice*, difficultés d'apprentissage*

*Ces effets sont observés essentiellement dans la population pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

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

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

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIPILEPTIQUE, Code ATC: N03AG01.

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

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

Les études expérimentales et cliniques du valproate suggèrent deux types d'action anti-convulsivantes.

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

Le second est apparemment indirect et vraisemblablement en relation avec des métabolites du valproate persistant dans le cerveau ou avec des modifications des neurotransmetteurs ou avec des effets membranaires directs. L'hypothèse la plus généralement admise est l'hypothèse de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dont le taux augmente après administration de valproate.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

- La biodisponibilité sanguine du valproate après administration orale est proche de 100 %.
- Le volume de distribution est limité essentiellement au sang et aux liquides extra-cellulaires à échange rapide. Le valproate diffuse dans le L.C.R. et dans le cerveau.
- La demi-vie est de 15 à 17 heures.
- L'efficacité thérapeutique nécessite habituellement une concentration sérique minimale de 40-50 mg/l, avec une large fourchette comprise entre 40 et 100 mg/l. Si des taux plasmatiques supérieurs s'avèrent nécessaires, les bénéfices attendus doivent être pesés par rapport au risque de survenue

d'effets indésirables en particulier dose-dépendants. Toutefois, des taux se maintenant au-delà de 150 mg/l nécessitent une réduction de la posologie.

- La concentration plasmatique d'équilibre est atteinte en 3 à 4 jours.
- La fixation protéique du valproate est très importante. Elle est dose-dépendante et saturable.
- L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire après métabolisation par glucuro-conjugaison et bêta-oxydation.
- La molécule de valproate est dialysable, mais l'hémodialyse ne touche que la fraction libre de valproate sanguin (environ 10 %).

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

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

Flacon de 40 ml en verre brun avec bouchon en polyéthylène.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANOFI-AVENTIS FRANCE
1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

•302 930-0: 40 ml en flacon (verre brun) avec mesurette graduée (polyéthylène).

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.

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