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 déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Divalproate de sodium ..... 538,200 mg

Quantité correspondant à acide valproïque ..... 500,000 mg

Pour un comprimé gastro-résistant.

Ce médicament contient du sodium (voir rubrique 4.4).

Excipient à effet notoire : rouge cochenille (E124).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Chez l'adulte

Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.

La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au divalproate de sodium lors de l'épisode aigu.

4.2. Posologie et mode d'administration

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 du trouble bipolaire.

Le valproate ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements. Dans ce cas, le valproate doit être prescrit et dispensé conformément au programme de prévention de la grossesse du valproate (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Adolescents et hommes en âge de procréer
Il est recommandé que le traitement par valproate soit instauré et surveillé par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge du trouble bipolaire (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Mode d'administration

Voie orale.

Posologie

Episodes maniaques du trouble bipolaire :

Chez les adultes

La posologie quotidienne sera établie et contrôlée individuellement par le médecin.

La posologie initiale recommandée est de 750 mg par jour. De plus, dans les essais cliniques, une dose initiale de 20 mg/kg de divalproate de sodium a aussi montré un profil de tolérance satisfaisant.

La posologie sera ensuite augmentée aussi rapidement que possible, pour atteindre la dose minimale efficace. La posologie quotidienne doit être adaptée à la réponse clinique de chaque patient pour établir la dose individuelle minimale efficace.

La posologie moyenne se situe habituellement entre 1000 et 2000 mg de divalproate de sodium par jour.

Les patients recevant des doses supérieures à 45 mg/kg/j doivent être surveillés attentivement.

La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque du trouble bipolaire doit être adaptée individuellement en utilisant la dose minimale efficace.

Chez le sujet âgé

Des modifications des paramètres de pharmacocinétique ont été observées dans cette population (diminution de la clairance du valproate libre, diminution de la liaison du valproate aux protéines). La prudence en ce qui concerne la détermination de la posologie est donc recommandée. La dose initiale doit être réduite et la posologie sera établie en fonction de la réponse clinique.

Chez les enfants et les adolescents

L'efficacité de DEPAKOTE chez les enfants de moins de 18 ans dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire n'a pas été établie. Ce médicament n’est pas recommandé chez les enfants et les adolescents. En ce qui concerne les informations de sécurité chez les enfants, voir « rubrique 4.8. ».

En cas d'anomalies des fonctions rénales ou hépatiques (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

4.3. Contre-indications

- Femmes enceintes (voir rubriques 4.4 et 4.6).

- 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).

- Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Hépatite aiguë.

- Hépatite chronique.

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

- Porphyrie hépatique.

- Patients ayant des troubles connus du cycle de l'urée (voir rubrique 4.4).

- Patient présentant une déficience systémique primaire en carnitine, non corrigée (voir rubrique 4.4 « Patients à risque d'hypocarnitinémie »).

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

- Association au millepertuis (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

La molécule « divalproate de sodium » est composée d'une molécule de valproate de sodium et d'une molécule d'acide valproïque dans un rapport 1/1.

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 : valpromide, valproate).

Programme de prévention de la grossesse

Le valproate est un tératogène puissant entraînant un risque élevé de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate (voir rubrique 4.6). Le valproate ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements. Si aucune autre thérapeutique alternative (médicamenteuse ou non) n'est possible, se conformer au programme de prévention de la grossesse ci-après.
DEPAKOTE est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les femmes enceintes (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Conditions du programme de prévention de la grossesse

Le prescripteur doit s'assurer que :

• les situations individuelles sont évaluées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement, de discuter des options thérapeutiques alternatives (médicamenteuses ou non) et de s'assurer qu'elle a compris les risques et les mesures nécessaires pour réduire ces risques ;

• le risque de survenue de grossesse est évalué chez toutes les patientes de sexe féminin ;

• la patiente a bien compris et pris conscience des risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés *in utero* au valproate ;

• la patiente comprend la nécessité d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement et pendant le traitement, en tant que de besoin ;

• la patiente a été conseillée en matière de contraception et est capable de se conformer à la nécessité d'utiliser une contraception efficace (pour plus de détails, voir la sous-rubrique « Contraception » de cet encadré), sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate ;

• la patiente comprend la nécessité qu'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge des troubles bipolaires réévalue régulièrement (au moins chaque année) le traitement ;

• la patiente comprend la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse afin d'en discuter en temps voulu et de recourir à des options thérapeutiques alternatives avant la conception, et ceci avant d'arrêter la contraception ;

• la patiente comprend la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse ;

• la patiente a reçu la brochure d'information patiente ;

• la patiente a reconnu avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation du valproate (attestation d'information partagée).

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.

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 d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL), confirmé par un professionnel de santé, afin d'éliminer toute possibilité d'utilisation involontaire du

produit pendant la grossesse. Ce test de grossesse doit être répété à intervalles réguliers pendant le traitement.

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 dont l'efficacité ne dépend pas 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.

Médicaments contenant des œstrogènes

Une utilisation concomitante avec des médicaments contenant des œstrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes, peut potentiellement entraîner une diminution de l'efficacité du valproate (voir rubrique 4.5). Les médecins prescripteurs doivent surveiller la réponse clinique (contrôle de l'humeur) à l'initiation ou à l'arrêt des médicaments contenant des œstrogènes.

A l'inverse, le valproate ne réduit pas l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

Evaluation 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 de l'attestation d'information partagée au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque évaluation annuelle et doit s'assurer que la patiente a compris son contenu. L'attestation d'information partagée doit être dûment complétée et signée par le prescripteur et la patiente (ou son représentant légal).

Planification de grossesse

Chez les femmes envisageant une grossesse, un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge du trouble bipolaire doit être consulté, le traitement par valproate doit être arrêté et, si nécessaire, remplacé par une thérapeutique alternative (médicamenteuse ou non) avant la conception et avant que la contraception ne soit arrêtée.

En cas de grossesse

Le traitement par DEPAKOTE est contre-indiqué pendant la grossesse, il doit donc impérativement être interrompu en cas de découverte d'une grossesse. En cas de grossesse chez une femme utilisant du valproate, celle-ci doit être immédiatement orientée vers un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge du trouble bipolaire afin d'arrêter le traitement par valproate et d'envisager des options alternatives. Les patientes dont la grossesse aurait 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 contacter immédiatement un médecin spécialiste si elles envisagent ou suspectent 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 (malformations congénitales) et fœtotoxicité (effets neuro-développementaux) 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 patientes qui utilisent du valproate.
Une attestation d'information partagée doit être utilisée dûment complétée et signée au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque réévaluation annuelle du traitement par valproate par le médecin spécialiste et la patiente (ou son représentant légal).

Utilisation chez les adolescents et hommes en âge de procréer

Une étude observationnelle rétrospective suggère une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux (TND) chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les 3 mois précédant la conception comparativement à ceux dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam. Cependant, d'autres études ne suggèrent pas de risque accru de TND après une exposition paternelle au valproate. Par conséquent, les éléments de preuve disponibles sont contradictoires et le rôle causal du valproate est incertain (voir rubrique 4.6).
Par mesure de précaution, le prescripteur doit informer les adolescents et hommes en âge de procréer de ce risque potentiel (voir rubrique 4.6) et discuter avec eux :

- de la nécessité de mettre en place des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement par valproate et au moins trois mois après l'arrêt de celui-ci, y compris pour leur partenaire,

- de ne pas faire de don de sperme pendant le traitement par valproate et au moins trois mois après l'arrêt du valproate (voir rubrique 4.6).

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

Des documents de réduction des risques sont disponibles pour les professionnels de santé ainsi que pour les adolescents et hommes en âge de procréer.

Une attestation d'information partagée doit être utilisée, dûment complétée et signée au moment de l'instauration du traitement par le médecin spécialiste et lors de chaque réévaluation annuelle du traitement par valproate par tout médecin et le patient (ou son représentant légal).

Une brochure d'information patient doit être fourni aux adolescents et hommes en âge de procréer utilisant du valproate.

En raison de la variabilité interindividuelle importante de l'effet du traitement, il conviendra d'être particulièrement prudent dans la progression posologique (voir rubrique 4.2).

L’apparition d’un éventuel surdosage sera surveillée cliniquement (troubles de la conscience) car les dosages plasmatiques totaux de l’acide valproïque circulant ne renseignent pas sur la fraction libre qui est responsable des effets sur le système nerveux central.

Des cas de coma précédés de troubles de la vigilance pouvant être associés à une hyperammoniémie ont été rapportés, le plus souvent en début de traitement, chez des patients recevant une polythérapie (en particulier, psychotropes).

Il convient donc, afin de limiter ce risque, d’augmenter progressivement la posologie (voir rubrique 4.2) et d’exercer une surveillance clinique lors de la période d’adaptation thérapeutique.

Chez les patients insuffisants rénaux ou en présence de certains médicaments (voir rubrique 4.5), la posologie devra être diminuée.

Chez les personnes âgées, le risque d’encéphalopathie (Cf. Etats confusionnels et convulsifs, Effets indésirables) est augmenté. Il est donc recommandé de diminuer systématiquement la dose initiale et d’augmenter les doses très progressivement et avec précaution en fonction de la réponse clinique et en surveillant le risque de survenue de confusion.

Atteintes hépatiques graves

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

Signes évocateurs

Le diagnostic précoce reste avant tout basé sur la clinique. En particulier, il convient de prendre en considération notamment 2 types de manifestations qui peuvent précéder l'ictère :

- tels que des signes généraux non spécifiques, généralement d'apparition soudaine tels qu'asthénie, anorexie, abattement, somnolence, accompagnés parfois de vomissements répétés et de douleurs abdominales ou,

- des complications neurologiques, signes d’une hépatopathie grave.

Il est recommandé d'informer le patient 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

Une surveillance des fonctions hépatiques doit être effectuée avant le début du traitement et régulièrement pendant les 6 premiers mois du traitement, en particulier chez les patients à risque.

En cas de modification des traitements associés connus pour leur toxicité hépatique (augmentation de la dose ou nouveau traitement), la surveillance hépatique biologique doit être mise en place de nouveau (voir également la rubrique 4.5 sur le risque d'atteinte hépatique avec les dérivés salicylés, les autres anticonvulsivants incluant le cannabidiol).

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 « Précautions d’emploi »), doit conduire à arrêter le traitement par ce médicament (ainsi que par prudence et s'ils sont co-prescrits, les dérivés salicylés, puisqu'ils utilisent la même voie métabolique).

Pancréatite

Des cas de pancréatites dont l'évolution est parfois mortelle ont été très rarement rapportés. Ils peuvent s'observer quels que soient l'âge et l'ancienneté du traitement.

Les 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.

Idées et comportements suicidaires

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 divalproate de sodium.

Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé.

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

Patients présentant une 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 ? (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).

Réactions indésirables cutanées sévères et angioœdème

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

Interactions médicamenteuses

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

Troubles cognitifs ou extrapyramidaux

Des troubles cognitifs ou extrapyramidaux peuvent être associés à une imagerie d'atrophie cérébrale. Un tel tableau clinique peut ainsi être confondu avec une pathologie de type démence ou maladie de Parkinson. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Information liée à la présence de sodium

Ce médicament contient 40 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. En tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Information liée aux excipients à effet notoire

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E124) et peut provoquer des réactions allergiques.

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 (voir rubrique 4.4 « Atteintes hépatiques graves - Détection »).

On peut observer, notamment en début de traitement, une augmentation modérée, isolée et tr ansitoire 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 foncti on de l'évolution des paramètres.

Un examen hématologique (NFS incluant les plaquettes, temps de saignement et bilan de co agulation) 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 spontan és (cf. rubrique 4.8).

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

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un déficit enzymatique du cycl e de l'urée. Lorsqu'un déficit enzymatique du cycle de l'urée est suspecté, des examens métaboliques doivent être effectués avant le traitement en raison du risque d'hyperammoniémie avec le valproate. Quelques cas d'hyperammoniémie associée à un état stuporeux ou à un c oma ont été décrits chez ces patients (voir rubrique 4.3 et 4.4 « Patients à risque d'hypocarnitinémie et Atteinte sévère du foie »).

Patients à risque d'hypocarnitinémie

L'administration du valproate peut déclencher la survenue ou l'aggravation d'une hypocarnitinémie pouvant entraîner une hyperammoniémie (susceptible de causer une encéphalopathie hyperammoniémique). D'autres symptômes tels qu'une toxicité hépatique, une hypoglycémie hypocétosique, une myopathie incluant une cardiomyopathie, une rhabdomyolyse, un syndrome de Fanconi ont été observés, principalement chez les patients présentant des facteurs de risque d'hypocarnitinémie ou une hypocarnitinémie préexistante. Les patients présentant un risque accru d'hypocarnitinémie symptomatique lorsqu'ils sont traités par valproate sont les patients présentant des troubles métaboliques, y compris des troubles mitochondriaux liés à la carnitine (voir également la rubrique 4.4 Patients présentant une

maladie mitochondriale connue ou suspectée et Troubles du cycle de l'urée et risque d'hyperammoniémie), les patients ayant une altération de l'apport nutritionnel en carnitine, les patients de moins de 10 ans, et les patients traités de manière concomitante par des médicaments conjugués au pivalate ou par d'autres antiépileptiques.

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

Les patients présentant une déficience systémique primaire en carnitine et une hypocarnitinémie corrigée ne peuvent être traités par valproate que si les bénéfices du traitement par valproate sont supérieurs aux risques encourus pour ces patients et en l'absence d'une alternative thérapeutique. Chez ces patients, une surveillance de la carnitine doit être mise en place.

Les patients présentant une déficience sous-jacente en carnitine palmitoyltransférase (CPT) de type II doivent être avertis du risque accru de rhabdomyolyse lors de la prise de valproate. Une supplémentation en carnitine doit être envisagée chez ces patients. Voir aussi les rubriques 4.5, 4.8 et 4.9.

Bien que ce médicament soit reconnu comme n'entraînant qu'exceptionnellement des manifes tations d'ordre immunologique, son utilisation chez un sujet présentant un lupus érythémateux di sséminé 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.

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

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

Associations contre-indiquées

+ Millepertuis

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

Associations déconseillées

+ Lamotrigine

Risque majoré des 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 (carbapénèmes)

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

L'administration d'acide valproïque en association à des carbapénèmes a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque de l'ordre de 60 à 100 % en environ deux jours. En raison de l'apparition rapide et de l'importance de la diminution des concentrations plasmatiques, l'administration simultanée de carbapénèmes chez des patients stabilisés sous acide valproïque ne pouvant être surveillée doit donc être évitée (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Acetazolamide

Augmentation de l’hyperammoniémie, avec risque accru d’encéphalopathie.

Surveillance clinique et biologique régulière.

+ 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.

+ 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.

+ Felbamate

Augmentation des concentrations plasmatiques de l’acide valproïque, 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.

+ Médicaments contenant des œstrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes

Les œstrogènes sont des inducteurs des isoformes de l’UDP-Glucuronosyl Transférase (UGT) impliquées dans la glucuro-conjugaison du valproate et peuvent augmenter sa clairance ; ceci pourrait entraîner une diminution de la concentration sérique du valproate et potentiellement une diminution de son efficacité (voir rubrique 4.4). Envisager une surveillance des concentrations sériques du valproate.

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

+ Métamizole

Le métamizole peut diminuer les concentrations sériques de valproate lorsqu'il est co-administré, ce qui peut entraîner une diminution potentielle de l'efficacité clinique du valproate.

Surveillance de la réponse clinique (contrôle des crises ou contrôle de l'humeur) et envisager la surveillance des concentrations sériques de valproate, le cas échéant.

+ Méthotrexate

Certains cas décrivent une diminution significative des taux sériques de valproate après l’administration de méthotrexate, avec survenue de convulsions.

Les prescripteurs doivent surveiller la réponse clinique (contrôle des convulsions ou contrôle de l’humeur) et envisager une surveillance appropriée des taux sériques de valproate.

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

Risque d’augmentation des concentrations plasmatiques de la nimodipine de 50 %. Par conséquent, la posologie de la nimodipine doit être réduite en cas d’hypotension.

+ Phénobarbital, et par extrapolation primidone

Augmentation de l’hyperammoniémie, avec risque accru d’encéphalopathie.

Surveillance clinique et biologique régulière.

+ Phénytoïne, et par extrapolation fosphénytoïne

Augmentation de l’hyperammoniémie, avec risque accru d’encéphalopathie.

Surveillance clinique et biologique régulière.

+ Propofol

Possible augmentation des concentrations sanguines de propofol. Une réduction de la dose de propofol est à envisager en cas d’association avec le valproate.

+ 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.

+ Rufinamide

Possible augmentation des concentrations de rufinamide, notamment chez l’enfant de moins de 30 kg.

Chez l’enfant de moins de 30 kg : ne pas dépasser la dose totale de 600 mg/j après la période de titration.

+ Topiramate

Augmentation de l’hyperammoniémie, avec risque accru d’encéphalopathie.

Surveillance clinique et biologique régulière.

+ 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.

+ Zonisamide

Augmentation de l’hyperammoniémie, avec risque accru d’encéphalopathie.

Surveillance clinique et biologique régulière.

Autres formes d'interactions

+ Lithium

DEPAKOTE n’a pas d’effet sur la lithémie.

+ Risque d’atteintes hépatiques

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

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

L'utilisation en association à du cannabidiol accroit l'incidence de l'augmentation des transaminases. Dans des essais cliniques chez des patients de tout âge recevant simultanément du cannabidiol à des doses de 10 à 25 mg/kg et du valproate, une augmentation des ALAT de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale a été rapportée chez 19 % des patients. Une surveillance hépatique adaptée doit être effectuée lorsque le valproate est utilisé en association à d'autres anticonvulsivants potentiellement hépatotoxiques, y compris le cannabidiol. Des réductions de dose ou un arrêt du traitement doivent être envisagés en cas d'anomalies significatives des paramètres hépatiques (voir rubrique 4.4).

+ Médicaments conjugués au pivalate

L’administration concomitante de valproate et de médicaments conjugués au pivalate (tels que le cefditoren pivoxil, l’adéfovir dipivoxil, le pivmecillinam et la pivampicilline) doit être évitée en raison du risque accru de diminution de la carnitine (voir la rubrique 4.4 Patients à risque d’hypocarnitinémie). Les patients pour lesquels une administration concomitante ne peut être évitée doivent faire l’objet d’une surveillance étroite afin de détecter tout signe ou symptôme d’hypocarnitinémie.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Le « divalproate de sodium » est composé d'une molécule de valproate de sodium et d'une molécule d'acide valproïque dans un rapport 1/1. Les données cliniques suivantes sont celles obtenues avec le valproate de sodium.

Le valproate est contre-indiqué (voir rubriques 4.3 et 4.4) :

- pendant la grossesse ;

- chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies.

Utilisation chez les adolescents et hommes en âge de procréer : voir rubrique 4.4 « mise en garde » et le paragraphe « Adolescents et hommes en âge de procréer » ci-après.

Grossesse et femmes en âge de procréer

Tératogénicité et effets neuro-développementaux suite à une exposition in utero

Chez les femmes, l’utilisation du valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, est fréquemment associée à des issues de grossesses anormales. Les données disponibles montrent un risque accru des malformations congénitales majeures et de troubles neuro-développementaux, à la fois en monothérapie et en polythérapie avec le valproate, par rapport à la population non exposée au valproate. Il a été montré que le valproate traverse la barrière placentaire chez l’animal et chez l’Homme (voir rubrique 5.2).
Chez l’animal, des effets tératogènes ont été démontrés chez la souris, le rat et le lapin (voir rubrique 5.3). Dans les études précliniques, une diminution dose-dépendante du poids fœtal a été démontrée chez les animaux exposés au valproate *in utero* en comparaison aux animaux non exposés (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 qu’environ 11 % des enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse avaient des malformations congénitales majeures. Ceci est supérieur au risque de malformations majeures rencontré dans la population générale, (environ 2 -3 %).

Le risque de malformations congénitales majeures chez les enfants exposés *in utero* à une polythérapie d’antiépileptiques incluant le valproate est plus élevé que celui lié à une polythérapie d’antiépileptiques sans le valproate. Ce risque est dose-dépendant lors d’une monothérapie avec le valproate et les données disponibles suggèrent qu'il est dose-dépendant lors d’une polythérapie avec le valproate. Cependant, aucune dose seuil 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.

L'exposition *in utero* au valproate peut également entraîner un déficit auditif ou une surdité due aux malformations de l'oreille et/ou du nez (effet secondaire) et/ou à la toxicité directe sur la fonction auditive. Les cas décrivent une surdité ou un déficit auditif unilatéral(e) et bilatéral(e). Les évolutions n'ont pas été rapportées pour tous les cas. Lorsque les évolutions sont rapportées, il n'y pas eu de rétablissement dans la majorité des cas.

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

- ***Troubles neuro-développementaux suite à une exposition in utero***

Les études mettent en évidence que le valproate entraîne un risque accru des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*. Le risque de troubles neuro-développementaux (y compris 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 neuro-développementaux chez l'enfant ont également été significativement augmentés par rapport à ceux de la population générale ou ceux nés de mères épileptiques non traitées.

La période à risque de ces effets est incertaine et la possibilité d'un risque pendant toute la grossesse ne peut être exclue.

Lorsque le valproate est administré en monothérapie les 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 provenant d'une étude basée sur la population montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles du spectre de l'autisme (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à la population non exposée dans l'étude.

Des données disponibles provenant d'une autre étude basée sur la population montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de développer le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) (environ 1,5 fois plus fréquent), par rapport à la population non exposée dans l'étude.

- ***Nouveau-né petit pour son âge gestationnel (PAG) suite à une exposition in utero***

Certaines études épidémiologiques ont suggéré un risque plus élevé de naître avec un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG défini comme un poids de naissance inférieur au 10^{e} percentile ajusté pour l'âge gestationnel, stratifié par sexe) pour les enfants exposés au valproate *in utero* par rapport aux enfants non exposés ou exposés à la lamotrigine. Un PAG a été observé chez environ 11-15% des enfants exposés au valproate *in utero*, 8-9% des enfants

exposés à la lamotrigine, et 5-10% des enfants non exposés.

Les données disponibles chez l'homme ne permettent pas de conclure à un potentiel effet dose-dépendant.

- **Autres risques 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.

Femmes en âge de procréer

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par DEPAKOTE ne doit pas être utilisé sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements. Si aucune autre thérapeutique alternative (médicamenteuse ou non) n'est possible, DEPAKOTE ne peut être instauré qu'à condition de respecter le programme de prévention de la grossesse (voir rubrique 4.4), notamment :

- qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml négatif à l'instauration du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement) ;
- qu'elles utilisent au moins une méthode de contraception efficace ;
- et qu'elles soient informées des risques liés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse.

Chez ces femmes, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement et à intervalles réguliers au cours du traitement (au moins annuellement). Le traitement doit impérativement être interrompu dès qu'une grossesse est envisagée (ou en cas de découverte d'une grossesse).

Médicaments contenant des œstrogènes :

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

Si une grossesse est envisagée :

Chez les femmes envisageant une grossesse, un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge des troubles bipolaires doit être consulté, le traitement par valproate doit être arrêté et, si nécessaire, remplacé par une thérapeutique alternative (médicamenteuse ou non) avant la conception et avant que la contraception soit arrêtée.

Le traitement par DEPAKOTE ne doit pas être interrompu sans avoir consulté un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge du trouble bipolaire.

Une supplémentation en acide folique avant la grossesse et en début de grossesse pourrait diminuer le risque d'apparition d'anomalies du tube neural inhérent à toute grossesse. A titre d'information, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate.

Femmes enceintes :

Le valproate utilisé dans le traitement du trouble bipolaire est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement par DEPAKOTE doit impérativement être interrompu dès qu'une grossesse est envisagée ou en cas de découverte d'une grossesse. En raison du risque de décompensation dans le post-partum, une réévaluation par un médecin spécialiste devra être effectuée au plus tôt après l'accouchement.

Dans le cas d'une patiente dont la grossesse aurait été exposée au valproate, celle-ci doit être immédiatement orientée vers un médecin spécialisé dans la prise en charge du trouble bipolaire afin d'envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives (médicamenteuses ou non).

Les patientes dont la grossesse aurait 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 ;

- un suivi rapproché du développement neurocomportemental de l'enfant est à instaurer et une prise en charge adaptée doit être mise en place au plus tôt en cas de nécessité.

Adolescents et hommes en âge de procréer :

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.

D'autres études observationnelles basées sur la population n'ont pas montré de risque accru de TND chez les enfants nés d'hommes traités par valproate en monothérapie au cours des 3 à 4 mois précédant la conception, par rapport aux hommes traités par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie.

Les différences dans la conception des études, notamment le contrôle des facteurs de confusion et la sélection de la population, peuvent contribuer à des différences dans les résultats de l'étude. De plus, les données disponibles suggèrent que des facteurs autres que l'exposition au valproate, notamment la maladie paternelle sous-jacente, pourraient contribuer à l'association observée. Dans l'ensemble, les éléments de preuve concernant un risque accru de TND chez les enfants de pères traités par valproate au cours des 3 mois précédant la conception sont contradictoires, et le rôle causal du valproate est incertain.

Par mesure de précaution, le prescripteur doit informer les adolescents et hommes patients en âge de procréer de ce risque potentiel et discuter avec eux :

- de la nécessité de mettre en place des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement par valproate et au moins trois mois après l'arrêt de celui-ci, y compris leur partenaire (voir rubrique 4.4),

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

Le traitement par valproate chez les hommes et adolescents en âge de procréer doit être régulièrement réévalué par le prescripteur afin de déterminer si le valproate reste le traitement le plus approprié. Pour les patients de sexe masculin prévoyant de concevoir un enfant, des alternatives thérapeutiques 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 du trouble bipolaire si nécessaire.

Une attestation d'information partagée doit être utilisée, dûment complétée et signée au moment de l'instauration du traitement par le médecin spécialiste et lors de chaque réévaluation annuelle du traitement par valproate par tout médecin et le patient (ou son représentant légal).

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 DEPAKOTE 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). Dans quelques cas, ces troubles de la fertilité sont réversibles après au moins 3 mois d'arrêt du traitement. Dans un nombre limité de cas, il a été rapporté qu'une réduction importante de la posologie est susceptible d'améliorer la fertilité. Cependant, dans d'autres cas, la réversibilité de ces troubles de la fertilité masculine n'est pas connue.

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 (? 10 %) ; Fréquent (? 1 % - 10 %) ; Peu fréquent (? 0,1 % - 1 %) ; Rare (? 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

- Fréquence indéterminée : anomalie acquise de Pelger-Huët**.

*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).

**Une anomalie acquise de Pelger-Huët a été rapportée, avec et sans syndrome myélodysplasique.

Affections du système nerveux

- Très fréquent : tremblements

- Fréquent : troubles extrapyramidaux**, stupeur*, sédation, convulsion*, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus, sensations nauséeuses ou vertigineuses

- Peu fréquent : coma*, encéphalopathie*, léthargie*, syndromes parkinsoniens réversibles**, ataxie, paresthésie

- Rare : diplopie, 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.

**Ces symptômes peuvent être associés à une imagerie d'atrophie cérébrale.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- Fréquent : pertes d'audition

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Peu fréquent : épanchement pleural (éosinophilique).

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

- Fréquent : incontinence urinaire.

- Peu fréquent : insuffisance rénale

- Rare : énurésie, néphrite tubulo-interstitielle, syndrome de Fanconi.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Fréquent : chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante, troubles de l'ongle et du lit de l'ongle

- Peu fréquent : angiocœdème, 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.

- Fréquence indéterminée : hyperpigmentation.

Affections endocriniennes

- Peu fréquent : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH), hyperandrogénie (hirsutisme, virilisme, acné, alopécie 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), obésité.

*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 les rubriques 4.3 et 4.4 :« Troubles du cycle de l'urée et risque d'hyperammoniémie et Patients à risque d'hypocarnitinémie »).

- Fréquence indéterminée : hypocarnitinémie (voir rubriques 4.3 et 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)

- Peu fréquent : vascularite cutanée, essentiellement vascularite leucocytoclasique.

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 : troubles de la fertilité masculine, (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 DEPAKOTE. Le mode d'action de DEPAKOTE 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.

Population pédiatrique

Le valproate n'est pas recommandé dans la population pédiatrique dans le traitement de l'accès maniaque du trouble bipolaire voir rubrique 4.2. Le profil de sécurité du valproate dans la population pédiatrique est comparable à celui des adultes, mais certains effets indésirables sont plus graves ou sont principalement observés dans la population pédiatrique. Il existe un risque particulier d'atteinte hépatique sévère chez les nourrissons et les jeunes enfants, en particulier avant l'âge de 3 ans. Les jeunes enfants ont également un risque particulier de pancréatite (voir rubrique 4.4). Les troubles psychiatriques tels que l'agressivité, l'agitation, les troubles de l'attention, les comportements anormaux, l'hyperactivité psychomotrice et les troubles d'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 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 : https://signalement.social-sante.gouv.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.

Traitement

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIEPILEPTIQUE, THYMOREGULATEUR, 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.

De même que pour son activité anticonvulsivante, le principal mécanisme d'action sous-tendant l'activité thymo-régulatrice du valproate semble lié à un renforcement de la voie gabaergique.

L'efficacité du divalproate de sodium dans le traitement d'un épisode maniaque a été établie lors de 2 essais contrôlés, réalisés en double-aveugle versus placebo chez des patients bipolaires résistants ou intolérants, ou non, au lithium; la durée de traitement était de 3 semaines, au cours desquelles le divalproate de sodium a été administré à la dose initiale quotidienne de 750 mg puis a été progressivement augmenté jusqu'à une dose maximale ne pouvant excéder 2500 mg/jour.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La molécule "divalproate de sodium" est composée d'une molécule de valproate de sodium et d'une molécule d'acide valproïque dans un rapport de 1/1.

Les mesures du taux plasmatique total d'acide valproîque ne renseignent pas sur une augmentation de sa fraction libre dans les cas où la liaison aux protéines est réduite, ou en cas de surdosage.

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.

- Passage de la barrière placentaire (voir rubrique 4.6) :

Le valproate traverse la barrière placentaire chez l'animal et chez l'Homme :

  - chez l'animal, le valproate traverse le placenta, de manière similaire à 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 du valproate dans le cordon ombilical, représentant la concentration sérique du valproate chez les fœtus, était similaire ou légèrement supérieure à celle des mères.

- 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.

- La voie majeure du métabolisme du valproate est la glucuro-conjugaison (environ 40 %), principalement via l'UGT1A6, l'UGT1A9 et l'UGT2B7.

- 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 œstroprogestatifs et les antivitamines K.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

In vitro, le valproate n'a été mutagène ni dans les bactéries, ni dans les essais sur lymphome de souris et n'a pas induit de réparation de l'ADN dans les cultures primaires d'hépatocytes de rat.

Cependant, *in vivo*, des résultats contradictoires ont été obtenus à des doses tératogènes selon la voie d'administration. Après administration orale, voie prédominante chez l'Homme, le valproate n'a induit ni d'aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse de rat, ni d'effets létaux majeurs chez la souris. Une injection intrapéritonéale de valproate a augmenté les ruptures de brins d'ADN et les aberrations chromosomiques chez les rongeurs. De plus, une augmentation des échanges de chromatides sœurs chez les patients épileptiques exposés au valproate a été rapportée dans des études publiées comparée aux sujets sains non traités. Cependant, des résultats contradictoires ont été obtenus en comparant les données des patients épileptiques traités par valproate avec celles des patients épileptiques non traités. La pertinence clinique de ces conclusions sur l'ADN/chromosome n'est pas connue.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de carcinogénicité ne révèlent aucun risque particulier pour l'Homme.

Toxicité sur la reproduction

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

Chez les souris, les rats et les lapins, l'exposition *in utero* au valproate a induit une diminution dose-dépendante du poids fœtal, un retard de croissance intra-utérin et une réduction de la longueur vertex-coccyx par rapport aux animaux non exposés.

Des anomalies comportementales ont été rapportées chez des descendants de première génération de souris et de rats après exposition *in utero*. Certains changements de comportement ont également été observés dans la deuxième génération et ceux-ci étaient moins prononcés dans la troisième génération de souris après exposition aiguë *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.

Dans les études de toxicité à doses répétées, une dégénérescence/atrophie des testicules, une spermatogenèse anormale et une diminution du poids des testicules ont été rapportées chez des rats et des chiens adultes après administration orale de doses de 400 mg/kg/jour et 150 mg/kg/jour, respectivement. Les doses sans effet nocif observable (DSENO) associées aux effets testiculaires sont de 270 mg/kg/jour chez le rat adulte et de 90 mg/kg/jour chez le chien adulte. Sur la base des extrapolations d'ASC (Aire Sous Courbe) chez le rat et le chien, il pourrait ne pas y avoir de marge de sécurité pour l'humain.

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, les troubles de la fertilité masculine ont été identifiés comme un effet indésirable chez l'Homme (voir les rubriques 4.6 et 4.8).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Dioxyde de silice, amidon de maïs prégélatinisé, povidone, copolymère d'acide méthacrylique-éthyle acrylate, hypromellose, polyéthylène glycol, thriéthyle citrate, vanilline, dioxyde de titane, laque Ponceau 4 R aluminium (E124), laque indigotine aluminium (E132).

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

30, 40, 60 ou 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Alu/Polyamide/Alu).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

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

- 34009 348 765 2 3 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium/Polyamide/Aluminium).
- 34009 328 241 8 2 : 40 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium/Polyamide/Aluminium).
- 34009 348 766 9 1 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium/Polyamide/Aluminium).
- 34009 354 442 7 1 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium/Polyamide/Aluminium).

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

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement 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 susceptibles de procréer et femmes enceintes : Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en psychiatrie. Renouvellement non restreint.

Adolescents de sexe masculin et hommes susceptibles de procréer : Prescription initiale réservée aux spécialistes en psychiatrie. Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription nécessite la signature annuelle par le médecin et la patiente ou le patient de l’attestation d’information partagée. La délivrance nécessite la présentation de l’attestation annuelle co-signée.