

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis
8 juin 2016**

valproate de sodium

DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant

B/40 (CIP : 34009 302 929 2 1)

DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant

B/40 (CIP : 34009 319 227 6 6)

DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable

1 flacon 40 ml (CIP : 34009 302 930 0 3)

DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop

1 flacon de 150 ml (CIP : 34009 326 345 0 7)

DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

B/30 (CIP : 34009 330 180 2 3)

MICROPAKINE L.P. 100 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose

B/30 (CIP : 34009 365 511 5 2)

MICROPAKINE L.P. 250 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose

B/30 (CIP : 34009 365 512 1 3)

MICROPAKINE L.P. 500 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose

B/30 (CIP : 34009 365 513 8 1)

MICROPAKINE L.P. 750 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose

B/30 (CIP : 34009 365 514 4 2)

MICROPAKINE L.P. 1000 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose

B/30 (CIP : 34009 365 517 3 2)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	N03AG01 (Antiépileptique)
----------	---------------------------

Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« <u>Chez l'adulte</u> : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><u>Chez l'enfant</u> : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><u>Chez l'enfant</u> [cette indication ne concerne pas DEPAKINE CHRONO 500 mg]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prévention de la récidive de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles, présentant les critères de convulsions fébriles compliquées, en l'absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	<p>Dates initiales de l'AMM (procédures nationales) : DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop : 21/02/1983 DEPAKINE 200 et 500 mg, comprimés : 01/10/1986 DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé : 21/12/1987 DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable : 25/09/1995 MICROPAKINE LP : 13/09/2004</p> <p>Rectificatifs d'AMM depuis le dernier avis de la Commission du 14/03/2012 (voir « 4. Analyse des nouvelles données disponibles » et « Annexe » dans le présent avis)</p> <p>L'AMM a été rectifiée le 26 juin 2013, les 5 février, 17 avril et 7 août 2015. Le rectificatif du 17 avril 2015 faisait suite à un arbitrage européen (Article 31, Directive 2001/83/CE) concernant l'utilisation du valproate de sodium au cours de la grossesse. Les rectificatifs ont concerné les rubriques « 4.2. Posologie et mode d'administration », « 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi », « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments autres formes d'interactions », « 4.6. Grossesse et allaitement », « 4.8. Effets indésirables », « 4.9. Surdosage », ainsi que la rubrique « Conditions de prescription et de délivrance ».</p> <p>Engagements dans le cadre de l'AMM :</p> <p>Suite à l'arbitrage européen (Article 31, Directive 2001/83/CE) concernant l'utilisation du valproate de sodium au cours de la grossesse, qui s'est terminé en novembre 2014, ont été demandés aux différents titulaires d'AMM en Europe :</p> <ul style="list-style-type: none">- une étude d'utilisation du médicament pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques et pour caractériser davantage les schémas de prescription du valproate.- des outils de minimisation de risque et documents éducatifs permettant l'information des prescripteurs, et la prise de conscience par les patientes des risques associés à l'exposition in utero au valproate (brochure à destination des patientes, guide prescripteur, formulaire d'accord de soins). <p>Mise à jour des conditions de prescription et délivrance suite à l'arbitrage européen (rectificatif d'AMM du 17/04/2015)</p> <p>Liste II</p> <p>Pour enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en Neurologie et Pédiatrie.</p> <p>Renouvellement non restreint.</p> <p>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.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	
Classement ATC	N Système nerveux N03 Anti épileptiques N03A Anti épileptiques N03AG Dérivés d'acide gras N03AG01 acide valproïque

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 07/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 19 octobre 2011, la Commission a considéré que le SMR de ces spécialités restait important dans les indications de l'AMM.

En octobre 2013, en raison de la description persistante de cas de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate et dérivés, l'EMA a procédé à la réévaluation des spécialités concernées, dont DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO et MICROPAKINE¹. A l'issue de cette réévaluation, les mises en garde sur l'utilisation du valproate de sodium chez les jeunes filles, adolescentes, femmes en âge de procréer, et femmes enceintes ont été renforcées et l'utilisation de ces spécialités a été restreinte : ces spécialités ne sont à utiliser dans cette population que lorsque les alternatives thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées.

Plusieurs mesures de minimisation des risques ont été adoptées, et le RCP a été de nouveau modifié. Ces mesures et modifications sont détaillées dans le présent avis (cf. paragraphe « 4. Analyse des nouvelles données disponibles » et « Annexe »).

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 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 [cette indication ne concerne pas la spécialité DEPAKINE CHRONO 500 mg]

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

03.2 Posologie

Suite à la procédure d'arbitrage européen, la rubrique « 4.2. Posologie » du RCP a été modifiée avec l'ajout d'une restriction de prescription concernant les enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes.

Cf. RCP et « Annexe ».

¹ Assessment report EMEA/H/A-31/1387 09/10/2014

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité issues d'une revue systématique de la collaboration Cochrane² et d'une étude de phase III en ouvert (KOMET)³.

La revue systématique de la collaboration Cochrane, publiée en 2013, avait pour objectif de comparer le délai de survenue de l'arrêt du traitement, d'une rémission, et de la première crise d'épilepsie chez des patients traités par phénytoïne par rapport au valproate de sodium, utilisés en monothérapie chez des patients ayant des crises d'épilepsie partielles ou généralisées. Cinq études randomisées ont été identifiées, soit 669 patients. Le délai de survenue de l'arrêt du traitement ((critère principal) n'a pas différé entre les deux groupes (HR=1,0 ; IC 95 % : [0,7;1,4]). Aucune différence n'a été retrouvée entre les groupes en ce qui concerne le délai de survenue d'une rémission à 6 et 12 mois ou d'une première crise.

L'étude KOMET est une étude randomisée, prospective, en ouvert, réalisée entre 2005 et 2007 dans 269 centres et a inclus 1 688 patients âgés de 16 ans et plus avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée. L'objectif était d'évaluer l'efficacité du lévétiracétam par rapport à l'acide valproïque LP ou par rapport à la carbamazépine LP sur 52 semaines de traitement, le choix du traitement par acide valproïque LP ou carbamazépine LP ayant été laissé à la libre appréciation du médecin participant. Cette étude n'a pas démontré la supériorité du lévétiracétam par rapport à l'acide valproïque LP et à la carbamazépine LP en termes d'arrêt de traitement (pour des raisons d'inefficacité ou de tolérance). Le pourcentage de patients n'ayant pas eu de crises à 12 mois a été de 64,5 % dans le groupe acide valproïque LP (n=347) et de 58,7 % dans le groupe lévétiracétam.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Risque d'évolutions anormales de la grossesse

Le valproate et ses dérivés sont des agents hautement tératogènes. Ils exposent à un risque élevé de malformations congénitales (jusqu'à 10% des cas), connu dès le début des années 1980, avec notamment des anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida). Depuis les années 2000, il a été imputé à l'exposition *in utero* au valproate et ses dérivés, un risque de troubles neuro développementaux (jusqu'à 40% des cas) caractérisés par des capacités intellectuelles diminuées. Enfin, plus récemment, il a également été établi que leur utilisation augmente sensiblement le risque d'autisme infantile et de syndromes appartenant au spectre de l'autisme chez les enfants exposés *in utero*.

Des mises en garde et précautions d'emploi alertant sur ces risques tératogènes ont à partir de 2006 été progressivement intégrées dans le RCP et la notice des spécialités concernées, et des lettres d'information ont été adressées aux professionnels de santé.

Malgré ces mesures de minimisation des risques, le nombre d'enfants exposés *in utero* au valproate et ses dérivés n'a pas diminué. En conséquence, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de valproate et dérivés chez les jeunes filles, les

² Nolan SJ, Marson AG, Pulman J et al. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 23;8:CD001769.

³ Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:1138-47.

adolescentes, les femmes en âge de procréer ou enceintes a été initiée en octobre 2013 par l'agence européenne (EMA)¹. A la suite de cette procédure, terminée en octobre 2014, plusieurs mesures de minimisation de ces risques ont été mises en place :

- tout d'abord, il est désormais préconisé de traiter les jeunes filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer ou enceintes, par du valproate ou ses dérivés uniquement lorsque les alternatives thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées ;
- des mises en garde supplémentaires ont été implémentées dans le RCP (cf. « Annexe ») ainsi que sur la boîte des spécialités ;
- la prescription initiale annuelle dans les populations concernées a été restreinte aux spécialistes en pédiatrie ou neurologie (cf. rubrique « 01. Informations administratives et réglementaires ») ;
- la prescription et la délivrance ne peuvent se faire qu'après avoir recueilli auprès de la patiente un accord de soin informant du risque tératogène du valproate et de ses dérivés ;
- trois lettres d'information ont été adressées aux professionnels de santé concernés (décembre 2014, juin 2015 et novembre 2015) ;
- enfin, un guide destiné aux médecins prescripteurs et une brochure d'information destinée aux patientes ont été mis en ligne sur le site de l'ANSM et du laboratoire.

Afin d'évaluer l'impact de ces nouvelles mesures de minimisation des risques, l'EMA a demandé la mise en place d'une étude d'utilisation des spécialités à base de valproate et dérivés aux laboratoires concernés. De plus, une enquête nationale de suivi devant évaluer le bon usage de ces spécialités et le respect des nouvelles conditions de prescription et délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés, est en cours à l'initiative de l'ANSM.

Plus récemment, l'ANSM a proposé la mise en place d'une campagne d'information ciblée des prescripteurs et des patientes exposées, en parallèle des nouvelles mesures de minimisation des risques.

04.3 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et PBRER couvrant la période du 01/02/2009 au 31/01/2012).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment suite à un arbitrage européen concernant l'utilisation du valproate de sodium au cours de la grossesse. Les modifications ont en particulier concerné les rubriques suivantes (Cf. « Annexe ») :

- « 4.3. Contre-indications » : ajout à la demande du PRAC de la contre-indication du valproate chez les patients ayant des troubles mitochondriaux.
- « 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi » : ajout d'une mise en garde spécifiant que le valproate de sodium ne doit pas être utilisé chez les jeunes filles, adolescentes et les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas de réelle nécessité (inefficacité ou intolérance aux alternatives médicamenteuses), mise en garde chez les patients ayant une maladie mitochondriale, et sur le risque de rhabdomyolyse chez les patients ayant un déficit en carnitine palmitoyltransferase de type II ;
- « 4.6. Grossesse et allaitement » : précision sur les risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse (malformations congénitales, troubles neuro-développementaux) et ajout du risque de diminution du quotient intellectuel, et des risques chez le nouveau-né ; en ce qui concerne la fertilité, ajout du risque de diminution de la spermatogenèse chez l'homme ;
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout d'effets indésirables dont les effets fréquents suivants : troubles extrapyramidaux, sédation, troubles de la mémoire, nystagmus, troubles gingivaux (principalement hyperplasie gingivale), hallucinations, agressivité, agitation, troubles de l'attention, stomatite, hémorragie, et modification de la fréquence des céphalées et douleurs épigastriques, devenus effets indésirables fréquents.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités lorsqu'elles sont utilisées dans le cadre de leur AMM.

04.4 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), le nombre de prescriptions a été de :

- 451 806 prescriptions de DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé à libération prolongée ;
- 54 264 prescriptions de DEPAKINE (200 et 500 mg), comprimé gastro-résistant ;
- 13 559 prescriptions de DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable ;
- 107 prescriptions de DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop.

DEPAKINE est majoritairement prescrit dans les épilepsies (78 % des prescriptions), dans 61 % des cas à des hommes.

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), MICROPAKINE LP n'est pas suffisamment prescrit pour figurer dans ce panel

04.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épilepsie et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5,6,7}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19 octobre 2011, la place de ces spécialités dans la stratégie thérapeutique a été modifiée.

Le choix de l'antiépileptique est essentiellement guidé par le syndrome épileptique et les types de crises.

Excepté chez les jeunes filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et les femmes enceintes (voir infra), l'acide valproïque est recommandé :

- en première intention dans le traitement des épilepsies généralisées idiopathiques (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie-absences et épilepsie avec crises tonicocloniques généralisées prédominantes), comme la lamotrigine ;
- en seconde intention dans le traitement des épilepsies partielles ; les médicaments recommandés en première intention dans cette indication sont la carbamazépine, la lamotrigine, le lévétiracétam et l'oxcarbazépine.

Recommandations chez les jeunes filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et les femmes enceintes :

Dans cette population, l'acide valproïque ne doit pas être utilisé en 1^{ère} intention.

La Commission rappelle que, comme pour toutes les spécialités à base de valproate et ses dérivés, les spécialités DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO et MICROPAKINE ne doivent pas être utilisées chez les jeunes filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, tant que des alternatives thérapeutiques sont efficaces ou bien tolérées, compte tenu des risques de

⁴ Société Française de Neurologie. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Recommandations de bonne pratique. Label HAS en octobre 2014. Disponible sur <http://www.sf-neuro.org/sites/sfn.prod.saegir.cyim.com/files/files/recommandations.pdf>. [accédé le 4 avril 2016]

⁵ The Epilepsies, The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. *Methods, evidence and recommendation*. January 2012. National Clinical Guideline Center - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Disponible sur <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/guidance-the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-secondary-care-pdf> [accédé le 4 avril 2016].

⁶ Haute Autorité de santé. Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie. Rapport d'élaboration. 2015.

⁷ Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551–63.

malformations congénitales et troubles neuro-développementaux liés à l'exposition in utero au valproate de sodium.

Lorsque l'utilisation de DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO ou MICROPAKINE ne peut être évitée chez une femme en âge de procréer, l'utilisation d'une contraception efficace est indispensable. Le désir de grossesse doit être régulièrement discuté et anticipé afin d'instaurer une alternative thérapeutique efficace.

Chez la femme enceinte ou envisageant une grossesse, un autre antiépileptique, de préférence la lamotrigine est préconisée. Les données d'utilisation de cette spécialité pendant la grossesse sont en effet nombreuses, et sont, à ce jour, rassurantes⁸.

En cas de grossesse et lorsque les alternatives thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées, l'utilisation de l'acide valproïque ne sera envisagée qu'à la plus faible posologie, le risque malformatif étant proportionnel à la dose d'acide valproïque⁹ ; une faible posologie (< 700 mg/j) n'exclut toutefois pas un risque malformatif.

⁸ <http://lecrat.fr/> . Site accédé le 4 avril 2016.

⁹ Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. Seizure 2015;28:46–51.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19 octobre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- Les crises épileptiques se manifestent par des signes très variés. Leur répétition spontanée caractérise les épilepsies dont les causes sont multiples. Ces crises peuvent entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans leurs indications est important dans le cadre de l'AMM, excepté chez les jeunes filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes compte tenu des risques de malformations congénitales et troubles neuro-développementaux post-nataux liés à l'exposition *in utero* au valproate de sodium.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.
- Chez les jeunes filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, l'acide valproïque ne doit pas être prescrit tant que d'autres médicaments sont efficaces et bien tolérés.

Dans les autres populations, l'acide valproïque est :

- un traitement de première intention dans le traitement des épilepsies généralisées idiopathiques (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie-absences ou épilepsie avec crises tonico-cloniques généralisées prédominantes),
- un traitement de seconde intention dans le traitement des épilepsies partielles.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement

► Autres demandes

La Commission alerte le prescripteur sur le risque important de malformations congénitales mais également de troubles neuro-développementaux et de syndromes apparentés à l'autisme chez les enfants exposés *in utero* au valproate et à ses dérivés. Afin d'éviter toute grossesse chez une femme traitée par valproate ou dérivés, la Commission insiste sur la nécessité du respect des mesures de prévention de la survenue d'une grossesse.

ANNEXE

Tableau comparatif des rectificatifs de RCP

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire
	<p>▼ 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.</p>	Ajout le 17.04.2015 suite referral art.31/grosses-se
4.2 Posologie et mode d'administration	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes :</u> Le traitement par DEPAKINE/MICROPAKINE doit être débuté et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie.</p> <p>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/MICROPAKINE doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace.</p> <p>La dose journalière peut être répartie en 2 prises minimum.</p> <p>(...)</p> <p><u>Pour formes orales seulement:</u> 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.</p>	17.04.2015 26.06.2013
4.4 Mises en garde et précautions d'emploi Mises en garde	<p>4.4 Mises en garde et précautions d'emploi Mises en garde</p> <p><u>Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes</u> DEPAKINE/MICROPAKINE/MICROPAKINE 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.</p> <p>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/MICROPAKINE/MICROPAKINE, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.</p>	17/04/2015

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire
<p>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.</p> <p>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).</p> <p><i>Hépatopathies</i> 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</p>	<p>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/MICROPAKINE pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).</p> <p>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.</p> <p>Le médecin doit notamment s'assurer que la patiente a bien compris :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p><i>Hépatopathies</i> 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</p>	<p>17/04/2015</p>

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire
<p>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.</p> <p>Dans la grande majorité des cas, ces atteintes hépatiques ont été observées pendant les 6 premiers mois de traitement, le plus souvent entre la 2e et la 12e semaine et, généralement au cours de polythérapie antiépileptique.</p> <p>Signes évocateurs</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 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, <input type="checkbox"/> d'autre part, une réapparition des crises épileptiques alors que le traitement est correctement suivi. <p>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.</p> <p>Détection</p> <p>Pendant les 6 premiers mois du traitement, une surveillance des fonctions hépatiques doit être périodiquement pratiquée.</p> <p>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).</p> <p>Pancréatite</p> <p>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.</p> <p>Les pancréatites d'évolution défavorable sont généralement observées</p>	<p>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.</p> <p>Dans la grande majorité des cas, ces atteintes hépatiques ont été observées pendant les 6 premiers mois de traitement, le plus souvent entre la 2e et la 12e semaine et, généralement au cours de polythérapie antiépileptique.</p> <p>Signes évocateurs</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 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, <input type="checkbox"/> d'autre part, une réapparition des crises épileptiques alors que le traitement est correctement suivi. <p>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.</p> <p>Détection</p> <p>Pendant les 6 premiers mois du traitement, une surveillance des fonctions hépatiques doit être périodiquement pratiquée.</p> <p>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).</p> <p>Pancréatite</p> <p>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.</p> <p>Les pancréatites d'évolution défavorable sont généralement observées</p>	

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Risque suicidaire</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Interactions médicamenteuses</p> <p>La prise de ce médicament est déconseillée en association à la lamotrigine (voir rubrique 4.5).</p> <p>Précautions d'emploi</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Dans ce cas, il est conseillé de pratiquer un bilan biologique plus complet (en particulier taux de prothrombine), de reconstruire éventuellement la posologie et de réitérer les contrôles en fonction de l'évolution des paramètres.</p> <p>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</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Risque suicidaire</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Interactions médicamenteuses</p> <p>La prise de ce médicament est déconseillée en association à la lamotrigine et aux pénems. (voir rubrique 4.5).</p> <p>Précautions d'emploi</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Dans ce cas, il est conseillé de pratiquer un bilan biologique plus complet (en particulier taux de prothrombine), de reconstruire éventuellement la posologie et de réitérer les contrôles en fonction de l'évolution des paramètres.</p> <p>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</p>		26/06/2013

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire
<p>au risque d'hépatopathie et de pancréatite chez les patients de cette classe d'âge (voir rubrique 4.4).</p> <p>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).</p> <p>Chez l'enfant, éviter la prescription simultanée de dérivés salicylés compte tenu du risque d'hépatotoxicité (voir rubrique 4.4) et du risque hémorragique.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Chez les enfants présentant des antécédents hépatodigestifs inexpliqués (anorexie, vomissements, accès de cytolysé), accès de léthargie ou coma, retard mental ou en cas d'antécédents familiaux de décès néonatals 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>A l'instauration du traitement, on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte et on instaurera une méthode de contraception efficace avant la mise sous traitement (voir rubrique 4.6).</p>	<p>au risque d'hépatopathie et de pancréatite chez les patients de cette classe d'âge (voir rubrique 4.4).</p> <p>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).</p> <p>Chez l'enfant, éviter la prescription simultanée de dérivés salicylés compte tenu du risque d'hépatotoxicité (voir rubrique 4.4) et du risque hémorragique.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Chez les enfants présentant des antécédents hépatodigestifs inexpliqués (anorexie, vomissements, accès de cytolysé), accès de léthargie ou coma, retard mental ou en cas d'antécédents familiaux de décès néonatals 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>A l'instauration du traitement, on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte et on instaurera une méthode de contraception efficace avant la mise sous traitement (voir rubrique 4.6).</p> <p>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.</p> <p>Les patients ayant un déficit en carnitine palmitoyltransferase (CPT) de type II doivent être avertis du risque accru de rhabdomolyse lors de la prise de valproate.</p> <p>La prise d'alcool est déconseillée pendant la durée du traitement par</p>	<p>26/06/2013</p> <p>05/02/2015</p> <p>26/06/2013</p>

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire
	<u>DEPAKINE/MICROPAKINE</u>	
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsifs, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la melfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol. 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 melfloquine. + Millepertuis Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant. Associations déconseillées + Lamotrigine Risque majoré de 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. Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique étroite. Associations nécessitant des précautions d'emploi + Aztreonam, imipénème, méropéném 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.	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsifs, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la melfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol. 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 melfloquine. + 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, imipénème, méropéném 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.	26/06/2013 26/06/2013 26/06/2013 26/06/2013 26/06/2013 26/06/2013 26/06/2013

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire
<p>+ 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 anticonvulsifs.</p> <p>+ Felbamate Augmentation des concentrations sériques 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.</p> <p>+ 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 anticonvulsifs.</p> <p>+ 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 anticonvulsifs.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p>	<p>+ 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 anticonvulsifs.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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 anticonvulsifs.</p> <p>+ 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 anticonvulsifs.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p>	<p>26/06/2013</p> <p>26/06/2013</p>

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire
<p>+ 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.</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ 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).</p> <p>Autres formes d'interactions</p> <p>+ 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.</p>	<p>+ 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.</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ 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).</p> <p>Autres formes d'interactions</p> <p>+ 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.</p> <p>+ Lithium DEPAKINE/MICROPAKINE n'a pas d'effet sur la lithémie.</p>	26/06/2013
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de valproate de sodium est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Dans l'espèce humaine, le valproate de sodium entraîne un risque de malformation 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3%. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des craniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres. Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations. Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants. Par ailleurs, quelques cas isolés d'autisme et de troubles apparentés ont</p>	<p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse DEPAKINE/MICROPAKINE 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. 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 oeuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.</p> <p>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.</p> <p>Malformations congénitales Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez</p>	Rubrique révisée le 08/06/2010, le 15/11/2011, le 26/06/2013 et entièrement révisée le 17/04/2015 (suite referral grossesse)

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire
<p>été rapportés chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer l'ensemble de ces résultats.</p>	<p>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.</p> <p><i>Troubles neuro-développementaux</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Des données limitées suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate peuvent être plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).</p>	

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire
	<p>Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer (voir ci-dessus et rubrique 4.4) DEPAKINE/MICROPAKINE 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. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.</p>	
<p>Si une grossesse est envisagée Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse. Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative) : Il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de privilégier les formes à libération prolongée, ou à défaut de la répartir en plusieurs prises afin d'éviter les pics plasmatiques d'acide valproïque. L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.</p> <p>Pendant la grossesse Si un traitement par le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative), il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace en évitant si possible les posologies supérieures à 1000 mg/j. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.</p> <p>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.</p> <p>Chez le nouveau-né : Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique qui n'est pas</p>	<p>Si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> 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, si possible. une consultation pré-conceptionnelle est recommandée. <p>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.</p> <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>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.</p> <p>Risque chez le nouveau-né</p>	

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire
lié à un déficit en vitamine K. <i>Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Aussi à la naissance un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA) sera pratiqué chez le nouveau-né.</i>	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.	
Par ailleurs, des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie.		
Allaitement Le valproate de sodium passe faiblement dans le lait maternel. Cependant, compte tenu des interrogations soulevées par les données concernant la diminution des capacités verbales chez les enfants exposés <i>in utero</i> (Cf. ci-dessus), il est préférable de déconseiller l'allaitement.	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/MICROPAKINE doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.	
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables Classification des fréquences attendues :	05/02/2015 (Ajout)

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire des fréquences)
<p>Affections congénitales, familiales et génétiques : Risque tératogène (voir rubrique 4.6).</p> <p>Affections hématologiques et du système lymphatique</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. Des cas de diminution du fibrinogène, ou d'allongement du temps de saignement, généralement sans retentissement clinique, ont été rapportés surtout à doses élevées. Le valproate a un effet inhibiteur pour la 2^{ème} phase de l'agrégation plaquettaire. Plus rarement ont été rapportés des cas d'anémie, de macrocytose et de leucopénie et exceptionnellement des cas de pancytopenie. Aplasie médullaire globale ou aplasie pure de la lignée rouge. Agranulocytose. <p>Affections du système nerveux</p> <ul style="list-style-type: none"> Des effets indésirables passagers et/ou dose-dépendants ont été rapportés : tremblements fins d'attitude et somnolence. Des cas peu fréquents d'ataxie ont été rapportés Des syndromes parkinsoniens réversibles ont été rarement décrits. De très rares cas de 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, ont été décrits. Etats confusionnels ou convulsifs : quelques cas d'états stuporeux ou de léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie) isolés ou associés à une recrudescence paradoxale des crises sous 	<p>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)</p> <p>Affections congénitales, familiales et génétiques : Malformations congénitales, troubles neuro-développementaux (voir rubriques 4.4 et 4.6).</p> <p>Affections hématologiques et du système lymphatique</p> <ul style="list-style-type: none"> 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, pancytopenie. Rare : aplasie médullaire globale ou aplasie pure de la lignée rouge, agranulocytose, anémie macrocytaire, macrocytose. <p>Investigations</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>*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).</p> <p>Affections du système nerveux</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>*Des cas d'états stuporeux ou de léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie) sous valproate, ont été observés,</p>	<p>17/04/2015</p> <p>05/02/2015</p> <p>05/02/2015</p> <p>05/02/2015</p> <p>05/02/2015</p> <p>05/02/2015</p> <p>15/11/2011</p> <p>05/02/2015</p>

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire
<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> Une hyperammoniémie isolée et modérée sans modification des tests biologiques hépatiques est fréquemment observée, surtout en cas de polythérapie, et ne doit pas faire interrompre le traitement. <p>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).</p> <ul style="list-style-type: none"> Des céphalées ont également été rapportées. <p>Affections de l'oreille et du labyrinthe</p> <ul style="list-style-type: none"> Exceptionnellement, des pertes d'audition réversibles ou non ont été rapportées. <p>Affections gastro-intestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> Certains sujets peuvent présenter en début de traitement des troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées) qui cèdent en général au bout de quelques jours sans interruption du traitement. De très rares cas de pancréatite ont été rapportés nécessitant un arrêt précoce du traitement. Leur évolution est parfois fatale (voir rubrique 4.4). <p>Affections du rein et des voies urinaires</p> <ul style="list-style-type: none"> Exceptionnellement, des cas d'atteinte rénale ont pu être rapportés. De très rares cas d'énucléose et d'incontinence urinaire ont été rapportés. <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p> <ul style="list-style-type: none"> Une chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante a été rapportée. Des réactions cutanées telles que des rashes exanthémateux ont pu être observés. Des cas exceptionnels de syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe ont aussi été rapportés. 	<p>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.</p> <p>Affections de l'oreille et du labyrinthe</p> <ul style="list-style-type: none"> Fréquent : pertes d'audition <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</p> <ul style="list-style-type: none"> Peu fréquent : épanchement pleural <p>Affections gastro-intestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). <p>Affections du rein et des voies urinaires</p> <ul style="list-style-type: none"> Peu fréquent : insuffisance rénale Rare : énucléose, incontinence urinaire, néphrite tubule-interstitielle. <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p> <ul style="list-style-type: none"> 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, poussée 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. 	<p>05/02/2015</p>

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition <ul style="list-style-type: none"> Très rares cas d'hyponatrémie. Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH). 	Affections endocrinien nes <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> Fréquent : hyponatrémie. Rare : hyperammoniémie* (voir rubrique 4.4). <p>*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).</p> Tumeurs bénignes, malignes, et non précisées (incl. kystes et polypes) <ul style="list-style-type: none"> Rare : syndrome myélodysplasique Affections vasculaires <ul style="list-style-type: none"> Fréquent : hémorragie (voir rubriques 4.4 et 4.8) 	05/02/2015 05/02/2015 26/06/2013
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <ul style="list-style-type: none"> Des prises de poids ont été observées. Celles-ci 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) De très rares cas d'œdème périphérique non sévère ont été rapportés. Affections du système immunitaire <ul style="list-style-type: none"> Angioédème, syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Affections hépato-biliaires <ul style="list-style-type: none"> Hépatopathies (voir rubrique 4.4) Affections des organes de reproduction et du sein <ul style="list-style-type: none"> Des aménorrhées et des irrégularités menstruelles ont été observées 	Troubles généraux et anomalies au site d'administration <ul style="list-style-type: none"> Peu fréquent : hypothermie, œdème périphérique non sévère <i>Uniquement pour la forme injectable dans la même section:</i> Fréquent : dans les minutes qui suivent l'injection, peuvent apparaître des sensations nauséeuses ou vertigineuses, cédant spontanément en quelques minutes Indéterminée : risque de nécrose tissulaire locale en cas d'injections répétées Affections hépato-biliaires <ul style="list-style-type: none"> Fréquent : hépatopathies (cf rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein <ul style="list-style-type: none"> Fréquent : irrégularités menstruelles Peu fréquent : aménorrhées Rare : impact sur la spermatogénèse (diminution de la mobilité des 	26/06/2013 05/02/2015

RCP du 12.10.2009	RCP du 17.04.2015	Commentaire
	<p>spermatozoïdes en particulier) (voir rubrique 4.6), ovaires polykystiques.</p> <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques</p> <ul style="list-style-type: none"> Peu fréquent : diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures chez des patients traités au long cours par DEPAKINE/MICROPAKINE. Le mode d'action de DEPAKINE/MICROPAKINE sur le métabolisme osseux n'est pas connu. Rare: lupus érythémateux aigu disséminé (voir rubrique 4.4), rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). <p>Affections psychiatriques</p> <ul style="list-style-type: none"> Fréquent : état confusionnel, hallucinations, agressivité*, agitation*, troubles de l'attention* Rare : comportement anormal*, hyperactivité psychomotrice*, difficultés d'apprentissage* <p>*Ces effets sont observés essentiellement dans la population pédiatrique.</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>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.ansm.sante.fr</p>	05/02/2015
<p>4.9. Surdosage</p> <p>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. 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.</p>	<p>4.9. Surdosage</p> <p>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.</p> <p>La présence de sodium dans les formulations contenant du valproate peut entraîner une hypernatrémie en cas de surdosage.</p>	05/02/2015
		05/02/2015

Dernier rectificatif d'AMM (07/08/2015)

RCP du 17/04/2015	RCP rectificatif 07/08/2015
<p><u>4.3. Contre-indications</u></p> <ul style="list-style-type: none">· 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. <p>· Association à la méfloquine, au millepertuis (voir rubrique 4.5).</p>	<p><u>4.3 Contre-indications</u></p> <ul style="list-style-type: none">· 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. <p>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 rubrique 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none">· Association à la méfloquine, au millepertuis (voir rubrique 4.5).
	<p><u>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u></p> <p><u>Mises en garde</u></p> <p>(...)</p> <p><i><u>Patients présentant la maladie mitochondriale connue ou suspectée</u></i></p> <p>Le valproate peut déclencher ou agraver 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).</p> <p>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.</p> <p>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 ophthalmoplagie, 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). (...)</p>