

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 mai 2019

*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 400 mg/4 ml préparation injectable IV

4 ampoules de solvant + poudre en flacon (CIP : 34009 325 576 9 1)

DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable LP

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

MICROPAKINE L.P. 100 mg, granulés LP en sachet-dose

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

MICROPAKINE L.P. 250 mg, granulés LP en sachet-dose

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

MICROPAKINE L.P. 500 mg, granulés LP en sachet-dose

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

MICROPAKINE L.P. 750 mg, granulés LP en sachet-dose

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

MICROPAKINE L.P. 1000 mg, granulés LP en sachet-dose

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

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	N03AG01 (Antiépileptique)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<u>DEPAKINE / DEPAKINE CHRONO / MICROPAKINE LP</u> « 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 DEPAKINE CHRONO 500 mg]

Prévention de la récurrence 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. »

DEPAKINE 400 mg/4 ml préparation injectable IV

« Traitement temporaire des épilepsies de l'adulte et de l'enfant, en relais de la forme orale lorsque celle-ci est temporairement inutilisable. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédures nationales) : - DEPAKINE 57,64 mg, sirop : 21/02/1983 - DEPAKINE 200 et 500 mg, comprimé gastro-résistant : 01/10/1986 - DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable LP : 21/12/1987 - DEPAKINE 200 mg/ml solution buvable : 25/09/1995 - DEPAKINE 400 mg/4 mL, préparation injectable pour voie IV : 15/06/1982 - MICROPAKINE LP : 13/09/2004 Rectificatifs d'AMM depuis le dernier avis de la Commission du 8 juin 2016 L'AMM a été rectifiée 03/11/2016, 21/07/2017, 08/03/2018, 18/05/2018 et 12/07/2018. Le rectificatif du 12/07/2018 fait suite à l'implémentation de l'arbitrage européen (Article 31, Directive 2001/83/CE) concernant l'utilisation du valproate de sodium au cours de la grossesse. Engagements dans le cadre de l'AMM : Suite à l'arbitrage européen (Article 31/1454, Directive 2001/83/CE) concernant l'utilisation du valproate de sodium au cours de la grossesse, qui s'est terminé le 31 mai 2018, ont été demandés aux différents titulaires d'AMM en Europe : - 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 utéro au valproate (brochure à destination des patientes, guide prescripteur, formulaire d'accord de soins, carte patiente).										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement: la prescription initiale nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.										
Classement ATC	<table> <tr> <td>N</td><td>Système nerveux</td></tr> <tr> <td>N03</td><td>Anti épileptiques</td></tr> <tr> <td>N03A</td><td>Anti épileptiques</td></tr> <tr> <td>N03AG</td><td>Dérivés d'acide gras</td></tr> <tr> <td>N03AG01</td><td>acide valproïque</td></tr> </table>	N	Système nerveux	N03	Anti épileptiques	N03A	Anti épileptiques	N03AG	Dérivés d'acide gras	N03AG01	acide valproïque
N	Système nerveux										
N03	Anti épileptiques										
N03A	Anti épileptiques										
N03AG	Dérivés d'acide gras										
N03AG01	acide valproïque										

02 CONTEXTE

Depuis la dernière évaluation par la Commission¹ du 8 juin 2016, des modifications de RCP ont été réalisées pour les spécialités DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE LP et correspondent notamment à l'ajout de deux contre-indications, l'une chez la femme enceinte et l'autre chez la femme en âge de procréer, ainsi qu'à l'exposé détaillé du programme de prévention de la grossesse lié au valproate. Cet ajout a impacté d'autres rubriques du RCP (voir paragraphe « 03 Modifications apportées »).

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence. 8 juin 2016. Renouvellement d'inscription de DEPAKINE/DEPAKINE CHRONO/MICROPAKINE.

Ces modifications concernent également la forme DEPAKINE 400 mg/ml préparation injectable inscrite uniquement aux collectivités.

Il s'agit de modifications supplémentaires à celles déjà prises en compte par la Commission de la Transparence suite à la réévaluation des spécialités à base de valproate et dérivés par l'EMA en 2014, en raison de la persistance de cas de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* à ces produits¹.

Pour rappel, suite à cette réévaluation, plusieurs mesures de minimisation des risques ont été adoptées^{2,3,4,5}.

03 MODIFICATIONS DU RCP

Les modifications de RCP en date du 03/11/2016, 21/07/2017, 08/03/2018, 18/05/2018 et 12/07/2018 (cf. annexe) concernent les rubriques suivantes :

- « 4.2 Posologie et mode d'administration » :
 - mise à jour des modalités d'utilisation du valproate chez les enfants de sexe féminin et les femmes en âge de procréer ;
 - les populations suivantes « adolescents de sexe féminin » et « femmes enceintes » qui étaient mentionnées dans le titre de cette rubrique ont été retirées ;
- « 4.3 Contre-indications » avec l'ajout de 3 contre-indications :
 - femme enceinte, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée,
 - femme en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies,
 - troubles connus du cycle de l'urée ;
- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
 - rappel des effets tératogènes du valproate,
 - description du programme de prévention de la grossesse : précisions apportées notamment sur la compréhension nécessaire de la patiente sur les éléments suivants : risques encourus, options thérapeutiques, nécessité de faire un test de grossesse, d'avoir une contraception efficace, et de faire réévaluer le traitement en cas de projet de grossesse,
 - ajout de la nécessité d'un test de grossesse plasmatique négatif avant instauration du traitement par valproate,
 - ajout des mentions suivantes chez les enfants de sexe féminin : informations des parents ou soignants sur les risques et sur la nécessité de contacter le médecin spécialiste dès les premières menstruations,
 - ajout de la mention d'une évaluation annuelle du traitement par valproate et remise d'un formulaire annuel d'accord de soins,

² European Medicines Agency. PRAC recommends new measures to avoid valproate exposure in pregnancy. 9 February 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-article-31-referral-prac-recommends-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy_en.pdf (consulté le 29/05/2019)

³ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Valproate et dérivés : renforcement de l'information sur les risques - Point d'Information <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Valproate-et-derives-renforcement-de-l-information-sur-les-risques-Point-d-Information> (consulté le 18/04/2019)

⁴ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Valproate et dérivés : mise à disposition d'une carte patiente à remettre systématiquement à votre patiente ou à son représentant - Lettre aux professionnels de santé. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-mise-a-disposition-d-une-carte-patiente-a-remettre-systematiquement-a-votre-patiente-ou-a-son-representant-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté le 18/04/2019)

⁵ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Valproate et dérivés : contre-indication pendant la grossesse (sauf situations exceptionnelles) et programme de prévention des grossesses - Lettre aux professionnels de santé. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-contre-indication-pendant-la-grossesse-sauf-situations-exceptionnelles-et-programme-de-prevention-des-grossesses-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté le 18/04/2019)

- renforcement de la mention sur le changement de traitement lorsqu'une grossesse est envisagée,
 - précision sur l'orientation nécessaire de la patiente traitée par valproate vers un médecin spécialiste pour réévaluation du traitement en cas de découverte d'une grossesse,
 - rôle du pharmacien : carte patiente donnée lors de chaque dispensation, information sur la conduite à tenir en cas de souhait ou suspicion de grossesse,
 - description des documents d'information sur les risques tératogènes à remettre,
 - précision sur l'aggravation possible des convulsions sous traitement par valproate,
 - ajout de la survenue de troubles cognitifs ou extrapyramidaux,
 - ajout de l'effet possible des médicaments à base d'œstrogènes sur la diminution de la concentration du valproate.
- « 4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction » : ajout de l'acétazolamide, de la nimodipine, du propofol et du rufinamide dans les associations nécessitant des précautions d'emploi.
- « 4.6 Fertilité, Grossesse et allaitement » :
- rappel de la contre-indication chez la femme enceinte et en âge de procréer, sous conditions,
 - suivi post-natal du développement neurocomportemental de l'enfant exposé in utero.
- « 4.8 Effets indésirables » : ajout de sensations vertigineuses ou nauséuses, de troubles de l'ongle et incontinence urinaire (fréquents), d'obésité et de diplopie (rare) et précision sur les troubles extrapyramidaux fréquents qui peuvent être associés à une imagerie d'atrophie cérébrale.

Le tableau comparatif des modifications du RCP de ces spécialités est présenté en annexe de ce document.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations (avis du 8 juin 2016).

05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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.

La Commission insiste sur la nécessité de respecter les conditions de l'AMM et notamment de ne pas prescrire DEPAKINE / DEPAKINE CHRONO / MICROPAKINE LP chez les enfants de sexe féminin, les adolescentes, les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée et si toutes les conditions du programme de prévention des grossesses sont remplies. Afin d'éviter toute grossesse chez une femme traitée par valproate ou dérivés, les mesures de prévention de la survenue d'une grossesse doivent être respectées.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DE RCP DE DEPAKINE/MICROPAKINE

Dernière version du RCP évaluée par la Commission de la Transparence (suite rectificatif du 07/08/2015)	RCP en vigueur au 12/07/2018
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration
Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : Le traitement par DEPAKINE/MICROPAKINE doit être débuté et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie. Le traitement doit être instauré uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements (voir rubriques 4.4 et 4.6) et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement à intervalles réguliers au cours du traitement. DEPAKINE/MICROPAKINE doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace. La dose journalière peut être répartie en 2 prises minimum.	Enfants et adolescents de sexe féminin et femmes en âge de procréer et femmes enceintes Le traitement par valproate doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie. Le valproate ne doit pas être utilisé chez les enfants de sexe féminin et les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements. Dans ce cas, le valproate doit être prescrit et dispensé conformément au programme de prévention de la grossesse du valproate (voir rubriques 4.4 et 4.6)
4.3 Contre-indications	4.3 Contre-indications
· Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide, ou à l'un des constituants du médicament. · Hépatite aiguë. · Hépatite chronique. · Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse. · Porphyrie hépatique. · Le valproate est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles mitochondriaux connus, causés par des mutations du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié à la POLG (voir rubrique 4.4). · Association à la méfloquine, au millepertuis (voir rubrique 4.5).	· Femmes enceintes, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée (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 rubrique 4.4 et 4.6). · 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. · Patient ayant des troubles connus du cycle de l'urée (voir rubrique 4.4). · 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). · Association à la méfloquine, au millepertuis (voir rubrique 4.5).
4.4. Mises en garde et précautions d'emploi	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Mises en garde Enfants et adolescentes de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes 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 en raison de son potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero au valproate. Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté, et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de	Mises en garde spéciales 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 être utilisé chez les enfants de sexe féminin et les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements. Si aucun traitement n'est possible, se conformer au programme de prévention de la grossesse ci-après. DEPAKINE/MICROPAKINE est contre-indiqué dans les cas suivants :

procréer, traitée par DEPAKINE/MICROPAKINE, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

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

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

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

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

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

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

- Chez les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Conditions du programme de prévention de la grossesse

Le prescripteur doit s'assurer que :

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

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

Enfants de sexe féminin

- Les prescripteurs doivent s'assurer que les parents/soignants des enfants de sexe féminin comprennent la nécessité de contacter le médecin spécialiste aussitôt que les premières menstruations surviennent chez l'enfant de sexe féminin qui utilise du valproate.
- Le prescripteur doit s'assurer que les parents/soignants des enfants de sexe féminin ayant leurs premières menstruations, reçoivent une information complète sur les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-

développementaux, y compris l'ampleur de ces risques, pour les enfants exposés au valproate in utero.

- Chez les patientes chez lesquelles les premières menstruations sont apparues, le médecin spécialiste prescripteur doit réévaluer annuellement la nécessité du traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Si le valproate est le seul traitement approprié, la nécessité d'utiliser une contraception efficace et toutes les autres conditions de u programme de prévention de la grossesse doivent être discutées. Tous les efforts doivent être faits par le médecin spécialiste pour passer à un traitement alternatif chez les enfants de sexe féminin, et cela avant la puberté ou l'âge adulte.

Test de grossesse

Une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement par valproate. Le traitement par valproate ne doit pas être instauré chez les femmes en âge de procréer sans l'obtention d'un test de grossesse négatif (test de grossesse plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 Mu/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 oestrogènes

Une utilisation concomitante avec des médicaments contenant des oestrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des oestroègnes, 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'épilepsie) à l'initiation ou à l'arrêt des médicaments contenant des oestrogènes.

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 du formulaire annuel d'accord de soins au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque évaluation annuelle et doit s'assurer que la patiente a compris son contenu. Le formulaire d'accord de soins doit être dûment complété et signé 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 de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Tous les efforts doivent être faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et cela, avant que la contraception ne soit arrêtée (voir rubrique 4.6). Si un changement de traitement est impossible, la patiente devra recevoir des conseils supplémentaires au regard des risques que le valproate présente pour l'enfant à naître, afin de l'aider à prendre une décision éclairée concernant son projet familial.

En cas de grossesse

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

Le pharmacien doit s'assurer que

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

Un formulaire annuel d'accord de soins doit être utilisé et dûment complété et signé au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque réévaluation annuelle du traitement par valproate par le médecin spécialiste et la patiente (ou son représentant légal).

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.	<u>Convulsions aggravées</u> Comme avec les autres antiépileptiques, la prise de valproate peut être suivie, au lieu d'une amélioration, d'une aggravation réversible de la fréquence et de la sévérité des convulsions (incluant l'état de mal épileptique) ou de l'apparition de nouveaux types de convulsions chez le patient. En cas de convulsions aggravées, il doit être recommandé au patient de consulter immédiatement son médecin (voir rubrique 4.8). Ces convulsions sont à distinguer de celles qui peuvent survenir lors d'une interaction pharmacocinétique (voir rubrique 4.5), d'une toxicité (hépatopathie ou encéphalopathie- voir rubriques 4.4 et 4.8) ou d'un surdosage.
Ce médicament se transformant dans l'organisme en acide valproïque, il convient de ne pas l'associer à d'autres médicaments subissant cette même transformation afin d'éviter un surdosage en acide valproïque (par exemple : divalproate, valpromide).	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).
<u>Hépatopathies</u>	<u>Hépatopathies</u> (...) <u>Troubles cognitifs ou extrapyramidaux</u> 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).
<u>Précautions d'emploi</u> (...) 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.	<u>Précautions d'emploi</u> (...) Ce médicament est déconseillé contre-indiqué 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.
4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions	4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions
<u>Associations contre-indiquées</u> + Méfloquine Chez les patients épileptiques, risque de survenue de crises épileptiques par augmentation du métabolisme de l'acide valproïque et effet pro-convulsivant de la méfloquine + Millepertuis Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.	<u>Associations contre-indiquées</u> + Méfloquine Chez les patients épileptiques, risque de survenue de crises épileptiques par augmentation du métabolisme de l'acide valproïque et effet pro convulsivant de la méfloquine + Millepertuis Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.
<u>Associations déconseillées</u> (...) <u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u> + 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	<u>Associations déconseillées</u> (...) <u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u> + 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 (...) + Felbamate (...)	l'anti-infectieux et après son arrêt. + Carbamazépine (...) + Felbamate (...) + Médicaments contenant des oestrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des oestrogènes
+ Phénobarbital, et par extrapolation primidone (...) + Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne) (...)	Les oestrogènes 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. + 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) + Phénobarbital, et par extrapolation primidone (...) + Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne) (...) + Propofol Possible augmentation des concentrations sanguines du propofol. Une réduction de la dose de propofol est à envisager en cas d'association avec le valproate + Rifampicine (...) + Rufinamide Possible augmentation des concentrations du 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 (...) + Zidovudine (...)
+ Rifampicine (...)	+ Rifampicine (...)
+Topiramate (...) + Zidovudine (...)	+Topiramate (...) + Zidovudine (...)
Associations à prendre en compte + Nimodipine (voie orale et par extrapolation, voie injectable) Risque de majoration de l'effet hypotenseur de la nimodipine par augmentation de ses concentrations plasmatiques (diminution de son métabolisme par l'acide valproïque)	Associations à prendre en compte + Nimodipine (voie orale et par extrapolation, voie injectable) Risque de majoration de l'effet hypotenseur de la nimodipine par augmentation de ses concentrations plasmatiques (diminution de son métabolisme par l'acide valproïque)
Autres formes d'interactions (...) + Contraceptifs oraux En raison de l'absence d'effet inducteur enzymatique, le valproate ne diminue pas l'efficacité des estroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale.	Autres formes d'interactions (...) + Contraceptifs oraux En raison de l'absence d'effet inducteur enzymatique, le valproate ne diminue pas l'efficacité des estroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale.
4.6 Grossesse et allaitement	4.6 Fertilité, grossesse et allaitement
Grossesse	

DEPAKINE ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

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.

Risque lié à l'exposition au valproate pendant la grossesse
(...)

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.

Si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse :

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

Le traitement par le valproate ne doit pas être interrompu sans une réévaluation du rapport bénéfice / risque du traitement pour la patiente, par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'épilepsie. Pendant la grossesse, les crises tonico-cloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent entraîner des conséquences graves voire mortelle pour la mère et le fœtus.

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

- pendant la grossesse, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée ;
- chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies

Grossesse

Tératogénicité et effets neuro-développementaux
(...)

Femmes en âge de procréer

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par DEPAKINE/MICROPAKINE ne doit pas être utilisé sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements. Si aucun autre traitement n'est possible, DEPAKINE/MICROPAKINE ne peut être instauré qu'à condition de respecter le programme de prévention de la grossesse (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 du 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).

Médicaments contenant des oestrogènes

Les médicaments contenant des oestrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des oestroènes, 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 de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Tous les efforts doivent être faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et cela, avant que la contraception soit arrêtée (voir rubrique 4.4). Si un changement de traitement est impossible, la patiente devra recevoir des conseils supplémentaires au regard des risques que le valproate présente pour l'enfant à naître afin de l'aider à prendre une décision éclairée concernant son projet familial.

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

Si, après évaluation attentive des risques et des bénéfices, le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (absence d'alternative), il conviendrait : - d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques. - une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate. - d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations. <u>Avant l'accouchement :</u> 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. <u>Risque chez le nouveau-né :</u> 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	d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate. <u>Femmes enceintes</u> Le valproate utilisé dans le traitement de l'épilepsie est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.3 et 4.4). En cas de grossesse chez une femme utilisant du valproate, celle-ci doit être immédiatement orientée vers un médecin spécialiste afin d'envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Pendant la grossesse, les crises tonico-cloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent entraîner des conséquences graves voire fatales pour la mère et l'enfant à naître. Si, en cas de situations exceptionnelles, malgré les risques connus associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse, et après évaluation attentive des traitements alternatifs, le valproate devait absolument être maintenu pour contrôler l'épilepsie chez une femme enceinte : - il est indispensable d'utiliser la dose minimale efficace - il est recommandé de répartir la posologie quotidienne en plusieurs doses plus petites au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable aux autres formulations afin d'éviter les pics plasmatiques (voir rubrique 4.2). Toutes les patientes dont la grossesse a été exposée au valproate ainsi que leurs partenaires doivent être orientés vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et recevoir des conseils concernant la grossesse exposée : - une surveillance prénatale spécialisée doit être instaurée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations ; <u>Avant l'accouchement :</u> 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. <u>Risque chez le nouveau-né :</u> 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, des tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés. Des cas d'hypoglycémies ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse. Des cas d'hypothyroïdies 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 nouveaux nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse. Allaitement Le valproate est excrété dans le lait maternel à une concentration comprise entre 1% et 10% des niveaux sériques maternels. Des troubles hématologiques ont été observés chez des nouveau-nés / nourrissons allaités par des femmes sous traitement (voir rubrique 4.8). La décision d'interrompre l'allaitement ou de suspendre le traitement par Depakine/Micropakine doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme. Fertilité Des cas d'aménorrhée, d'ovaires polykystiques et d'augmentation des taux de testostérone ont été rapportés chez des femmes traitées avec du valproate (voir rubrique 4.8). Chez l'homme, l'administration du valproate peut également nuire à la fertilité (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (voir rubrique 4.8). Les cas rapportés indiquent que les troubles de la fertilité sont réversibles après l'arrêt du traitement.	l'hémostase chez le nouveau-né. Par conséquent, à la naissance, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, des tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés. Des cas d'hypoglycémies ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse. Des cas d'hypothyroïdies 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 nouveaux nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse. <u>Suivi post-natal chez l'enfant</u> En cas d'exposition pendant la grossesse, 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. 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. Fertilité Des cas d'aménorrhée, d'ovaires polykystiques et d'augmentation des taux de testostérone ont été rapportés chez des femmes traitées avec du valproate (voir rubrique 4.8). Chez l'homme, l'administration du valproate peut également nuire à la fertilité (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (voir rubrique 4.8). Les cas rapportés indiquent que les troubles de la fertilité sont réversibles après l'arrêt du traitement.
4.8 Effets indésirables <u>Affections du système nerveux</u> • Très fréquent : tremblements • Fréquent : troubles extrapyramidaux, stupeur*, sédation, convulsion*, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus. • Peu fréquent : coma*, encéphalopathie*, léthargie*, syndromes parkinsoniens réversibles, ataxie, paresthésie. • Rare : troubles cognitifs d'installation insidieuse et progressive (pouvant réaliser un tableau complet de syndrome démentiel), réversibles quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement. *Des cas d'états stuporeux ou de léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie) sous valproate, ont été observés, régressant à l'arrêt du traitement	4.8 Effets indésirables <u>Affections du système nerveux</u> • Très fréquent : tremblements • Fréquent : troubles extrapyramidaux**, stupeur*, sédation, convulsion*, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus, sensations nauséuses 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

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. (...)	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.(...)
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> • Fréquent : chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante • Peu fréquent : angioedème, 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. (...)	<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> • Fréquent : chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante, troubles de l'ongle et du lit de l'ongle • Peu fréquent : angioedème, 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.(...)
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> • Fréquent : hyponatrémie • Rare : hyperammoniémie* (voir rubrique 4.4) *Une hyperammoniémie isolée et modérée sans modifications 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).	<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> • Fréquent : hyponatrémie • Rare : hyperammoniémie* (voir rubrique 4.4), obésité *Une hyperammoniémie isolée et modérée sans modifications 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).
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u> • Peu fréquent : insuffisance rénale • Rare : énurésie, incontinence urinaire, néphrite tubulo-interstitielle	<u>Affections du rein et des voies urinaires</u> • Fréquent : incontinence urinaire • Peu fréquent : insuffisance rénale • Rare : énurésie, incontinence urinaire, néphrite tubulo-interstitielle