

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

valproate de sodium, valproate de sodium/acide valproïque, divalproate de sodium, valpromide

DEPAKINE 200 mg et 500 mg, 400 mg/4 ml, 200 mg/ml, 57,64 mg/ml, DEPAKINE CHRONO 500 mg, MICROPAKINE L.P 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg, DEPAKOTE 250 mg et 500 mg, DEPAMIDE 300 mg,

comprimé gastro-résistant, préparation injectable pour voie IV, solution buvable, sirop, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée, granulés à libération prolongée en sachet-dose, comprimé gastro-résistant, comprimé pelliculé gastro-résistant

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 26 juin 2024

- Épilepsie et troubles bipolaires
- Adulte / Adolescent / Enfant
- Secteurs : Ville et hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement :

- dans le traitement des épilepsies chez l'adulte et l'enfant pour les spécialités DEPAKINE (valproate de sodium), DEPAKINE CHRONO (valproate de sodium/acide valproïque) et MICROPAKINE LP (valproate de sodium/acide valproïque) (pour plus de précisions cf. AMM).
- dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium chez l'adulte pour les spécialités DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide) (pour plus de précisions cf. AMM).

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Modifications de Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
Précisions	Il s'agit de l'examen de modifications du RCP des spécialités à base de valproate de sodium ou dérivés : DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE LP, DEPAKOTE, et DEPAMIDE, suite à un rectificatif en date du 23/10/2023.
Indication concernée par l'évaluation	Indications de l'AMM : DEPAKINE (valproate de sodium) comprimé gastro-résistant, solution buvable et sirop, DEPAKINE CHRONO (valproate de sodium/acide valproïque), comprimé pelliculé sécable à libération prolongée, MICROPAKINE LP (valproate de sodium/acide valproïque), granulés à libération prolongée « <i>Chez l'adulte :</i> 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 <i>Chez l'enfant :</i> 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 DEPAKINE (valproate de sodium) comprimé gastro-résistant, solution buvable et sirop et MICROPAKINE LP (valproate de sodium/acide valproïque), granulés à libération prolongée <i>Chez l'enfant :</i> 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 (valproate de sodium) 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 DEPAKOTE (divalproate de sodium), comprimé gastro-résistant et DEPAMIDE (valpromide), comprimé pelliculé gastro-résistant <i>Chez l'adulte :</i> Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.

	La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au traitement lors de l'épisode aigu.
DCI (code ATC) Présentations concernées	valproate de sodium, valproate de sodium/acide valproïque, divalproate de sodium : N03AG01 valpromide : N03AG02 DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant – tube(s) polypropylène de 40 comprimé(s) (CIP : 34009 302 929 2 1) DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant – tube(s) polypropylène de 40 comprimé(s) (CIP : 34009 329 227 6 6) DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie I.V – 1 flacon(s) en verre de 400 mg - 1 ampoule(s) en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 628 7 5) DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable – 1 flacon(s) en verre brun de 40 ml avec mesurette graduée polyéthylène (CIP : 34009 302 930 0 3) DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop – 1 flacon(s) en verre brun de 150 ml avec seringue(s) pour administration orale polyéthylène basse densité (PEBD) polystyrène (CIP : 34009 326 345 0 7) DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée – tube(s) polypropylène de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 330 180 2 3) – plaquette(s) thermoformée(s) aluminium PVC-Aluminium de 100 comprimé(s) (CIP : 34009 584 894 7 1) MICROPAKINE L.P. 100 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose – 30 sachet(s)-dose(s) papier aluminium complexe résine(s) (CIP : 34009 365 511 5 2) MICROPAKINE L.P. 250 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose – 30 sachet(s)-dose(s) papier aluminium complexe résine(s) (CIP : 34009 365 512 1 3) MICROPAKINE L.P. 500 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose – 30 sachet(s)-dose(s) papier aluminium complexe résine(s) (CIP : 34009 365 513 8 1)

	MICROPAKINE L.P. 750 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose – 30 sachet(s)-dose(s) papier aluminium complexe résine(s) (CIP : 34009 365 514 4 2)
	MICROPAKINE L.P. 1000 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose – 30 sachet(s)-dose(s) papier aluminium complexe résine(s) (CIP : 34009 365 517 3 2)
	DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant (NL 13283 - CIS : 6650 873 6) – plaquette(s) PVC-Aluminium polyamide aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 348 762 3 3) – plaquette(s) PVC-Aluminium polyamide aluminium de 90 comprimé(s) (CIP : 34009 561 893 4 2)
	DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant – plaquette(s) PVC-Aluminium polyamide aluminium de 90 comprimé(s) (CIP : 34009 354 442 7 1)
	DEPAMIDE 300 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant – plaquette(s) thermoformée(s) polyamide aluminium PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 320 706 1 9) – plaquette(s) thermoformée(s) polyamide aluminium PVC-Aluminium de 50 comprimé(s) (CIP : 34009 559 000 6 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Dates initiales (procédures nationales) : – DEPAKINE (valproate de sodium) 57,64 mg, sirop : 21/02/1983 – DEPAKINE (valproate de sodium) 200 mg et 500 mg, comprimé gastro-résistant : 01/10/1986 – DEPAKINE (valproate de sodium) 200 mg/ml solution buvable : 25/09/1995 – DEPAKINE (valproate de sodium) 400 mg/4 mL, préparation injectable pour voie IV : 15/06/1982 – DEPAKINE CHRONO (valproate de sodium/acide valproïque) 500 mg, comprimé pelliculé sécable à LP : 21/12/1987 – MICROPAKINE LP (valproate de sodium/acide valproïque) 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg, granulés à LP : 13/09/2004 – DEPAKOTE (divalproate de sodium) 250 mg et 500mg, comprimé gastro-résistant : 22/07/1985 – DEPAMIDE (valpromide) 300mg : 10/01/1977 Date des rectificatifs et teneur : Rectificatif du 24/10/2023 concernant les rubriques suivantes du RCP (cf. tableau face-face en annexe) : « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement », « 4.9. Surdosage » et « 5.3. Données de sécurité préclinique ».

	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 réduction des risques et pour caractériser davantage les schémas de prescription du valproate. – des outils de réduction de risque et des documents éducationnels 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 professionnels de santé, formulaire annuel d'accord de soins, carte patiente)
Conditions et statuts	DEPAKINE (valproate de sodium), DEPAKINE CHRONO (valproate de sodium/acide valproïque) et MICROPARKINE (valproate de sodium/acide valproïque) – 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 DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide) – Liste II – Femmes en âge de procréer avec contraception efficace : prescription initiale annuelle réservée aux psychiatres – 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.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 26 juin 2024.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2024

2. Complément d'informations

Depuis les dernières évaluations par la Commission^{1,2}, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 24 octobre 2023 pour les spécialités à base de valproate de sodium et dérivés DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPARKINE LP, DEPAKOTE et DEPAKIDE ; **celles-ci correspondent notamment à l'ajout d'une mise en garde concernant le risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité dans les 3 mois qui précèdent la conception.**

Cette augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux a été suggérée au cours d'une étude rétrospective réalisée sur la base de plusieurs registres scandinaves ayant comparé les enfants dont le père était traité par valproate dans les trois mois précédant la conception à ceux dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam.

L'agence européenne du médicament (EMA) a demandé aux laboratoires des analyses complémentaires pour évaluer la robustesse de ces données.

Dans l'attente des conclusions de l'EMA, des mesures de précautions relatives à ce risque ont ainsi été intégrées dans le RCP rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement ».

Ce risque potentiel a également fait l'objet d'un communiqué de l'ANSM et différents documents ont été diffusés à destination des professionnels de santé (courrier d'information) et mis à disposition des patients (fiche d'information pour les patients)³.

Pour rappel, les mesures de réduction des risques relatives aux effets tératogènes concernant l'enfant et adolescent de sexe féminin, la femme enceinte et la femme en âge de procréer, déjà précédemment évaluées par la Commission², sont également toujours d'actualité^{4,5}.

Modifications apportées au RCP :

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées en date du 24 octobre 2023 sont principalement les suivantes (cf. tableau face-face en annexe) :

- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
 - Ajout d'une mention concernant l'utilisation chez les hommes en âge de procréer accompagnée de mesures de précaution
 - Précisions apportées sur la détection des atteintes hépatiques graves, notamment sur la surveillance des fonctions hépatiques chez les patients à risque et en cas de modification des traitements associés connus pour leur toxicité hépatique

¹ Avis de la Commission du 6 décembre 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2818025/fr/depakote-depakide-divalproate-de-sodium/-valpromide [accédé le 20/06/2024]

² Avis de la Commission du 22 mai 2019. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2972774/fr/depakine-microparkine-acide-valproique/-valproate-de-sodium [accédé le 20/06/2024]

³ Site ANSM <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/valproate-et-derivees-risque-potentiel-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-dont-le-pere-a-ete-traite-dans-les-3-mois-qui-precident-la-conception> [accédé le 20/06/2024]

⁴ Site ANSM <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/Valproate-et-derivees-contre-indication-pendant-la-grossesse-sauf-situations-exceptionnelles-et-programme-de-prevention-des-grossesses#:~:text=Dans%20l%E2%80%99C3%A9pilepsie%2C%20le%20valproate%20est%20contre-indiqu%C3%A9%20pendant,programme%20de%20pr%C3%A9vention%20de%20la%20grossesse%20sont%20respect%C3%A9es> [accédé le 20/06/2024]

⁵ Site ANSM <https://ansm.sante.fr/actualites/valproate-et-derivees-mise-a-jour-des-informations-sur-le-risque> [accédé le 20/06/2024]

- Ajout de la mention de survenue ou d'aggravation d'une hypocarnitinémie pouvant entraîner une hyperammoniémie (susceptible de causer une encéphalopathie hyperammonémique)
- « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » :
 - Ajout de précisions concernant l'association déconseillée avec les pénems, notamment sur la diminution des concentrations plasmatique d'acide valproïque
 - Ajout d'une mention concernant les autres formes d'interactions, notamment sur le risque d'atteintes hépatiques et sur les médicaments conjugués au pivalate
- « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » :
 - Ajout de la mention concernant les hommes en âge de procréer
- « 4.9. Surdosage » :
 - Ajout de la possibilité d'administrer de la carnitine par voie intraveineuse en cas de surdosage en valproate entraînant une hyperammoniémie
- « 5.3 Données de sécurité préclinique » :
 - Ajout de précisions sur les doses relatives à la toxicité sur la reproduction

Pour plus de précision, se référer au RCP.

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis de renouvellements d'inscription et/ou d'inscription des 08/06/2016⁶ et 12/06/2019² pour DEPAKINE (valproate de sodium), DEPAKINE CHRONO (valproate de sodium/acide valproïque) et MICROPARKINE L.P. (valproate de sodium/acide valproïque), avis des 08/02/2017⁷ et 04/11/2020⁸ pour DEPAMIDE (valpromide) et avis du 16/03/2016⁹ pour DEPAKOTE (divalproate de sodium)).

3.1 Autres recommandations de la Commission

La Commission alerte le prescripteur sur le risque important de malformations congénitales mais également de troubles neurodéveloppementaux 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.

Le valproate et ses dérivés sont contre-indiqués chez les enfants et adolescents de sexe féminin et femmes en âge de procréer dans l'épilepsie, ainsi que chez les femmes en âge de procréer dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires, sauf :

- en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et
- si toutes les conditions du programme de prévention des grossesses sont respectées avec la nécessité d'une contraception efficace.

⁶ Avis de la Commission du 8 juin 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2640955/fr/depakine-microparkine-acide-valproique/-valproate-de-sodium [accédé le 20/06/2024]

⁷ Avis de la Commission du 8 février 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2746334/fr/depamide-n/r/-valpromide [accédé le 20/06/2024]

⁸ Avis de la Commission du 4 novembre 2020. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3217426/fr/depamide [accédé le 20/06/2024]

⁹ Avis de la Commission du 16 mars 2016. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_2620153/fr/depakote-divalproate-de-sodium/-valpromide [accédé le 20/06/2024]

Le valproate et ses dérivés sont contre-indiqués pendant la grossesse :

- dans l'épilepsie, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée,
- dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires.

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.

Pour rappel, concernant spécifiquement DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide), ils ne doivent être utilisés qu'en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium dans le traitement d'un épisode maniaque du trouble bipolaire.

4. Annexe. Tableau face-face de modifications de RCP depuis la précédente évaluation par la Commission

AMM du 16/12/2021	AMM en vigueur (rectificatif en date du 24/10/2023)
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Utilisation chez les hommes en âge de procréer Les données issues d'une étude rétrospective conduite sur la base de registres scandinaves suggèrent une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité par le valproate dans les 3 mois précédant la conception comparativement à ceux dont le père était traité par la lamotrigine ou le lévétiracétam. Les limites de cette étude ne permettent pas à ce stade de conclure sur ce risque potentiel et des données complémentaires sont nécessaires. Par mesure de précaution, le prescripteur doit informer les patients en âge de procréer de ce risque potentiel. Il doit discuter avec eux : - de la nécessité de mettre en place des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement et au moins trois mois après l'arrêt de celui-ci, - de la possibilité d'alternatives thérapeutiques pour les patients qui envisagent de concevoir un enfant, - de ne pas faire de don de sperme pendant le traitement par valproate et au moins trois mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6). Le risque de troubles neurodéveloppementaux pour les enfants conçus par des pères arrêtant le valproate plus de trois mois avant la conception n'est pas connu.
Hépatopathies	Atteintes hépatiques graves
Détection	Détection
Pendant les 6 premiers mois du traitement, une surveillance des fonctions hépatiques doit être périodiquement pratiquée.	Une surveillance des fonctions hépatiques doit être effectuée avant le début du traitement et régulièrement pendant les 6 premiers mois du traitement, en particulier chez les patients à risque. En cas de modification des traitements associés connus pour leur toxicité hépatique (augmentation de la dose ou nouveau traitement), la surveillance hépatique biologique doit être mise en place de nouveau (voir également la rubrique 4.5 sur le risque d'atteinte hépatique avec les dérivés salicylés, les autres anticonvulsivants incluant le cannabidiol).

Précautions d'emploi

Précautions d'emploi

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 (voir rubrique 4.8).

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.

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

Ce médicament est 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 (voir rubrique 4.3 et 4.4 « Patients à risque d'hypocarnitinémie et Atteinte sévère du foie »).

Patients à risque d'hypocarnitinémie

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

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

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

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

Enfants [...]	Bien que ce médicament soit reconnu comme n'entraînant qu'exceptionnellement des manifestations d'ordre immunologique, son utilisation chez un sujet présentant un lupus érythémateux disséminé devra être pesée en fonction du rapport bénéfice/risque. A l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de prise de poids et des mesures appropriées, essentiellement diététiques, qui doivent être adoptées pour minimiser celle-ci. L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire, en partie sous forme de corps cétoniques, la recherche de cétonurie peut donner des faux positifs chez les patients diabétiques. La prise d'alcool est déconseillée pendant la durée du traitement par DEPAKINE. Enfants [...]
4.5. Associations déconseillées + Pénems Risque de survenue de crises convulsives, par diminution rapide des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, pouvant devenir indétectables Autres formes d'interactions + Lithium DEPAKINE n'a pas d'effet sur la lithémie.	4.5. Associations déconseillées + Pénems (carbapénèmes) Risque de survenue de crises convulsives, par diminution rapide des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, pouvant devenir indétectables. L'administration d'acide valproïque en association à des carbapénèmes a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque de l'ordre de 60 à 100 % en environ deux jours. En raison de l'apparition rapide et de l'importance de la diminution des concentrations plasmatiques, l'administration simultanée de carbapénèmes chez des patients stabilisés sous acide valproïque ne pouvant être surveillée doit donc être évitée (voir rubrique 4.4). Autres formes d'interactions + Lithium DEPAKINE n'a pas d'effet sur la lithémie. + Risque d'atteintes hépatiques L'utilisation concomitante de dérivés salicylés doit être évitée chez les enfants de moins de 3 ans en raison du risque de toxicité hépatique (voir rubrique 4.4). L'utilisation simultanée de valproate et d'autres anticonvulsivants augmente le risque d'atteinte hépatique, en particulier chez les jeunes enfants (voir rubrique 4.4). L'utilisation en association à du cannabidiol accroit l'incidence de l'augmentation des transaminases. Dans des essais cliniques chez des patients de tout âge recevant simultanément du cannabidiol à des doses de 10 à 25 mg/kg et du valproate, une augmentation des ALAT de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale a été rapportée chez 19 %

	des patients. Une surveillance hépatique adaptée doit être effectuée lorsque le valproate est utilisé en association à d'autres anticonvulsivants potentiellement hépatotoxiques, y compris le cannabidiol. Des réductions de dose ou un arrêt du traitement doivent être envisagés en cas d'anomalies significatives des paramètres hépatiques (voir rubrique 4.4). + Médicaments conjugués au pivalate L'administration concomitante de valproate et de médicaments conjugués au pivalate (tels que le cefditoren pivoxil, l'adéfovir dipivoxil, le pivmecillinam et la pivampicilline) doit être évitée en raison du risque accru de diminution de la carnitine (voir la rubrique 4.4 Patients à risque d'hypocarnitinémie). Les patients pour lesquels l'administration concomitante ne peut être évitée doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe ou symptôme d'hypocarnitinémie.
4.6. Fertilité, grossesse et allaitement	4.6. Fertilité, grossesse et allaitement Utilisation chez les hommes en âge de procréer: voir rubrique 4.4 « mise en garde » et le paragraphe « Hommes en âge de procréer » ci-après. Hommes en âge de procréer : Risque pour les enfants nés de pères traités par le valproate Les données issues d'une étude rétrospective conduite sur la base de registres scandinaves suggèrent une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants (de 0 à 11 ans) dont le père a été traité par le valproate dans les 3 mois précédant la conception comparativement à ceux dont le père était traité par la lamotrigine ou le lévétiracétam. Les limites de cette étude ne permettent pas à ce stade de conclure sur ce risque potentiel et des données complémentaires sont nécessaires. Par mesure de précaution, le prescripteur doit informer les patients en âge de procréer de ce risque potentiel. Il doit discuter avec eux : - de la nécessité de mettre en place des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement et au moins trois mois après l'arrêt de celui-ci, - de la possibilité d'alternatives thérapeutiques pour les patients qui envisagent de concevoir un enfant, - de ne pas faire de don de sperme pendant le traitement par valproate et au moins trois mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Le risque de troubles neuro-développementaux pour les enfants conçus par des pères arrêtant le valproate plus de trois mois avant la conception n'est pas connu.
Fertilité	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 troubles de la fertilité sont dans certains cas réversibles au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. De plus, un nombre limité de cas rapportés suggèrent que les troubles de la fertilité peuvent s'améliorer en cas de réduction importante de la dose. Cependant, dans d'autres cas, la réversibilité des troubles de la fertilité masculine est inconnue.	Des cas d'aménorrhée, d'ovaires polykystiques et d'augmentation des taux de testostérone ont été rapportés chez des femmes traitées avec du valproate (voir rubrique 4.8). Chez l'homme, l'administration du valproate peut également nuire à la fertilité (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (voir rubrique 4.8). Dans quelques cas, ces troubles de la fertilité sont réversibles après au moins 3 mois d'arrêt du traitement. Dans un nombre limité de cas, il a été rapporté qu'une réduction importante de la posologie est susceptible d'améliorer la fertilité. Cependant, dans d'autres cas, la réversibilité de ces troubles de la fertilité masculine n'est pas connue.
Surdosage	Surdosage Traitement En cas de surdosage en valproate entraînant une hyperammoniémie, de la carnitine peut être administrée par voie IV pour tenter de normaliser les taux d'ammonium.
5.3. Données de sécurité préclinique Toxicité sur la reproduction Dans les études de toxicité à doses répétées, une dégénérescence/atrophie des testicules, une spermatogenèse anormale et une diminution du poids des testicules ont été rapportées chez des rats et des chiens adultes après administration orale de doses de 250 mg/kg/jour et 150 mg/kg/jour, respectivement.	5.3. Données de sécurité préclinique Toxicité sur la reproduction Dans les études de toxicité à doses répétées, une dégénérescence/atrophie des testicules, une spermatogenèse anormale et une diminution du poids des testicules ont été rapportées chez des rats et des chiens adultes après administration orale de doses de 400 mg/kg/jour et 150 mg/kg/jour, respectivement. Les doses sans effet nocif observable (DSENO) associées aux effets testiculaires sont de 270 mg/kg/jour chez le rat adulte et de 90 mg/kg/jour chez le chien adulte. Sur la base des extrapolations d'ASC (Aire Sous Courbe) chez le rat et le chien, il pourrait ne pas y avoir de marge de sécurité pour l'humain.