

## MENTIONS LEGALES COMPLETES CUMULEES

### **DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant Divalproate de sodium**

#### **DENOMINATIONS**

DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant.  
DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant.

#### **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

##### DÉPAKOTE 250 mg :

Divalproate de sodium: 269,10 mg.

Quantité correspondant à acide valproïque : 250,00 mg.

Excipients : dioxyde de silice, amidon de maïs prégélatinisé, povidone, dioxyde de titane (E 171), talc, phtalate d'hypromellose, monoglycéride diacétyle, laque aluminique de jaune orangé S (E 110), vanilline q.s.p. un comprimé gastro-résistant.

##### DÉPAKOTE 500 mg :

Divalproate de sodium: 538,20 mg.

Quantité correspondant à acide valproïque : 500,00 mg.

Excipients : dioxyde de silice, amidon de maïs prégélatinisé, povidone, dioxyde de titane (E 171), talc, phtalate d'hypromellose, monoglycéride diacétyle, laque aluminique de rouge cochenille (E 124), laque aluminique d'indigotine (E 132), vanilline q.s.p. un comprimé gastro-résistant.

#### **FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé gastro-résistant.

#### **DONNEES CLINIQUES**

##### **Indications thérapeutiques :**

##### Chez l'adulte :

Traitement des épisodes maniaques chez les patients souffrant de trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu en aigu au traitement de cet épisode.

##### **Posologie et mode d'administration :**

##### **Mode d'administration :**

Voie orale.

**Posologie :****- Chez l'adulte :**

La posologie initiale recommandée est de 750 mg par jour à répartir en 2 à 3 prises de préférence au cours des repas.

La posologie sera ensuite augmentée de façon progressive par paliers tous les jours, voire tous les deux jours, pour atteindre la dose minimale efficace en une semaine environ ; répartir en 2 à 3 prises par jour, de préférence au cours des repas.

En raison de la variabilité interindividuelle importante, une surveillance clinique est nécessaire lors de la progression posologique (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

La posologie quotidienne se situe habituellement entre 1000 et 2000 mg.

CTJ: 0,78 euro (DEPAKOTE 250 mg) ; 0,94 à 1,87 euro (DEPAKOTE 500 mg).

La dose maximale ne devra pas excéder 2500 mg par jour (cf. Propriétés pharmacodynamiques).

Une réévaluation du bénéfice-risque du traitement devra être réalisée à intervalle régulier.

**- Chez le sujet âgé :**

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

**- Chez l'enfant et l'adolescent :**

**La tolérance et l'efficacité de DEPAKOTE dans le traitement de la manie n'ont pas été évaluées chez des patients âgés de moins de 18 ans.**

**En cas d'anomalies des fonctions rénales ou hépatiques, Cf. Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi.**

**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,
- Porphyrurie hépatique,
- Association à la méfloquine, au millepertuis (Cf. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions).

**Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :****Mises en garde :**

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

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

En raison de la variabilité interindividuelle importante de l'effet du traitement, il conviendra d'être particulièrement prudent dans la progression posologique (cf. Posologie et mode d'administration).

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

Des cas de coma précédés de troubles de la vigilance pouvant être associés à une hyperammoniémie ont été rapportés, le plus souvent en début de traitement, chez des patients recevant une polythérapie (en particulier, psychotropes). Il convient donc, afin de limiter ce risque, d'augmenter progressivement la posologie (cf. Posologie et mode d'administration) et d'exercer une surveillance clinique lors de la période d'adaptation thérapeutique.

Chez les patients insuffisants rénaux ou en présence de certains médicaments (Cf. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions), la posologie devra être diminuée.

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

#### Hépatopathies :

- Conditions de survenue :

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

- Signes évocateurs :

Le diagnostic précoce reste avant tout basé sur la clinique. En particulier, il convient de prendre en considération notamment 2 types de manifestations qui peuvent précéder l'ictère tels que des signes généraux non spécifiques, généralement d'apparition soudaine (asthénie, anorexie, abattement, somnolence), accompagnés parfois de vomissements répétés et de douleurs abdominales, ou des complications neurologiques, signes d'une hépatopathie grave.

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

- Détection :

Avant et pendant la durée du traitement, une surveillance des fonctions hépatiques doit être périodiquement pratiquée.

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

#### Pancréatite :

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

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

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

#### Interactions médicamenteuses :

La prise de ce médicament est déconseillée en association à la lamotrigine (Cf. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions).

#### **Précautions d'emploi :**

Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement (cf. Contre-indications) puis une surveillance périodique et en fin de traitement.

On peut observer, notamment en début de traitement, une augmentation modérée, isolée et transitoire des transaminases, en l'absence de tout signe clinique.

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

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. Effets indésirables).

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.

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.

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.

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 (Cf. Grossesse et allaitement).

#### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène est à prendre en compte voire est déconseillée ou contre-indiquée selon la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine), les neuroleptiques

(phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine (cf. ci-dessous), le bupropion, le tramadol.

**Associations contre-indiquées (Cf. Contre-indications) :**

- Méfloquine :

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

- Millepertuis :

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

**Association déconseillée (Cf. Mises en garde) :**

- 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).

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

**Associations nécessitant des précautions d'emploi :**

- Aztréonam, imipénème, méropénème :

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

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

- Carbamazépine :

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

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

- Felbamate :

Augmentation des concentrations sériques de l'acide valproïque, 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.

- Phénobarbital, primidone :

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénobarbital ou de la primidone 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 ou la primidone.

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

- Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne) :

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

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

- Topiramate :

Risque de survenue d'hyperammoniémie ou d'encéphalopathie, généralement attribuées au valproate, lorsque celui-ci est associé au topiramate.  
Surveillance clinique et biologique renforcée en début de traitement et en cas de symptomatologie évocatrice.

**Association 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, la valproate ne diminue pas l'efficacité des estroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale.

**Grossesse et allaitement**

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

Les données cliniques suivantes sont celles obtenues avec le valproate de sodium.

**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 crâniosténoses, 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 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.

**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.

### 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.

### 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

### Chez le nouveau-né :

Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique qui n'est pas lié à un déficit en vitamine K.

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.

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 in utero (Cf. ci-dessus), il est préférable de déconseiller l'allaitement.

### **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :**

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

### **Effets indésirables :**

- Des cas exceptionnels de pancréatite ont été rapportés nécessitant un arrêt précoce du traitement. Leur évolution est parfois fatale (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).
- Hépatopathies (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).
- Risque tératogène (cf. Grossesse et allaitement).
- 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) sous valproate, ont été observés, régressant à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses. Ces états surviennent le plus souvent lors de polythérapies (phénobarbital en particulier) ou d'augmentation brusque des doses de valproate.

- 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.
- 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.  
Toutefois, des cas d'hyperammoniémie avec symptômes neurologiques (pouvant aller jusqu'au coma) ont aussi été rapportés, nécessitant alors des investigations complémentaires (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).
- Très rares cas d'hyponatrémie.
- Des effets indésirables passagers et/ou dose-dépendants ont été rapportés : chute des cheveux, tremblements fins d'attitude et somnolence.
- Des céphalées ont également été rapportées.
- Des cas peu fréquents d'ataxie ont été rapportés.
- 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<sup>ème</sup> phase de l'agrégation plaquettaire. Plus rarement ont été rapportés des cas d'anémie, de macrocytose et de leucopénie et exceptionnellement des cas de pancytopénie.
- Des réactions cutanées telles que des rashes exanthémateux ont pu être observées. Des cas exceptionnels de syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe ont aussi été rapportés.
- Exceptionnellement, des cas d'atteinte rénale ont pu être rapportés.
- De très rares cas d'énurésie et d'incontinence urinaire ont été rapportés.
- Exceptionnellement, des pertes d'audition réversibles ou non ont été rapportées.
- De très rares cas d'œdème périphérique non sévère ont été rapportés.
- 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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).
- Des aménorrhées et des irrégularités menstruelles ont été observées.
- En raison de la présence de jaune orangé S - E110 - (DEPAKOTE 250 mg) et de rouge cochenille - E124 - (DEPAKOTE 500 mg), risque de réactions allergiques.

**Surdosage :**

Le tableau de l'intoxication aiguë massive comporte habituellement un coma calme, plus ou moins profond, avec hypotonie musculaire, hyporéflexie, myosis, diminution de l'autonomie respiratoire, acidose métabolique.

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.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques :**

ANTIÉPILEPTIQUE.

THYMOREGULATEUR.

(Code ATC : N03AG01).

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

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

Les études expérimentales et cliniques du valproate suggèrent deux types d'action anticonvulsivante.

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

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

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

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

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

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

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

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

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

- La biodisponibilité sanguine du valproate après administration orale est proche de 100 %.
- Le volume de distribution est limité essentiellement au sang et aux liquides extracellulaires à échange rapide. Le valproate diffuse dans le LCR et dans le cerveau.
- La demi-vie est de 15 à 17 heures.
- L'efficacité thérapeutique nécessite habituellement une concentration sérique minimale de 40-50 mg/l, avec une large fourchette comprise entre 40 et 100 mg/l. Si des taux plasmatiques supérieurs s'avèrent nécessaires, les bénéfices attendus doivent être pesés par rapport au risque de survenue d'effets indésirables en particuliers dose-dépendants. Toutefois, des taux se maintenant au-delà de 150 mg/l nécessitent une réduction de la posologie.
- La concentration plasmatique d'équilibre est atteinte en 3 à 4 jours.
- La fixation protéique du valproate est très importante. Elle est dose-dépendante et saturable.
- L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire après métabolisation par glucuro-conjugaison et bêta-oxydation.
- La molécule de valproate est dialysable, mais l'hémodialyse ne touche que la fraction libre de valproate sanguin (environ 10 %).
- Le valproate n'est pas inducteur des enzymes impliqués dans le système métabolique du cytochrome P 450 : contrairement à la plupart des autres antiépileptiques, il n'accélère pas de ce fait sa propre dégradation, ni celle d'autres substances telles que les œstrogénostatifs et les antivitaminés K.

## **PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX**

Plaquettes thermoformées (PVC/alu/polyamide/alu).

### DEPAKOTE 250 mg :

348 762.3 : 30 comprimés - 7,77 euros - Remb. Séc. Soc à 65 % - Collect.

561 893.4 : 90 comprimés (modèle hospitalier) - Collect.

### DEPAKOTE 500 mg :

354 442.7 : 90 comprimés - 42,11 euros - Remb. Séc. Soc à 65 % - Collect.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II.

## **EXPLOITANT**

sanofi-aventis france

1-13, boulevard Romain Rolland - 75014 PARIS.

Tél. : 01 57 63 23 23

Information médicale et pharmacovigilance : N° vert 0 800 394 000– Fax : 01 57 62 06 62.

## **DATE DE REVISION**

Janvier 2006/V1.