

## MENTIONS LEGALES COMPLETES CUMULEES

**MICROPAKINE L.P. 100 mg / 250 mg / 500 mg / 750 mg / 1000 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose**  
**Acide valproïque sel de sodium, acide valproïque**

### DENOMINATIONS

MICROPAKINE L.P. 100 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose.  
MICROPAKINE L.P. 250 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose.  
MICROPAKINE L.P. 500 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose.  
MICROPAKINE L.P. 750 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose.  
MICROPAKINE L.P. 1000 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose.

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### MICROPAKINE L.P. 100 mg :

Valproate de sodium 100,00 mg.  
Sous forme de valproate de sodium 66,66 mg  
et d'acide valproïque 29,03 mg.  
Pour 1 sachet-dose.

#### MICROPAKINE L.P. 250 mg :

Valproate de sodium 250,00 mg.  
Sous forme de valproate de sodium 166,76 mg  
et d'acide valproïque 72,61 mg.  
Pour 1 sachet-dose.

#### MICROPAKINE L.P. 500 mg :

Valproate de sodium 500,00 mg.  
Sous forme de valproate de sodium 333,30 mg  
et d'acide valproïque 145,14 mg.  
Pour 1 sachet-dose.

#### MICROPAKINE L.P. 750 mg :

Valproate de sodium 750,00 mg.  
Sous forme de valproate de sodium 500,06 mg  
et d'acide valproïque 217,75 mg.  
Pour 1 sachet-dose.

#### MICROPAKINE L.P. 1000 mg :

Valproate de sodium 1000,00 mg.  
Sous forme de valproate de sodium 666,60 mg  
et d'acide valproïque 290,27 mg.  
Pour 1 sachet-dose.

#### Excipients communs :

Paraffine solide, dibéhénate de glycérol, silice colloïdale hydratée.

## **FORME PHARMACEUTIQUE**

Granulés à libération prolongée en sachet-dose.

## **DONNEES CLINIQUES**

### **Indications thérapeutiques**

#### Chez l'adulte :

Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :

- traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, 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, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques et syndrome de Lennox-Gastaut.
- traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

#### Chez l'enfant :

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

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

MICROPAKINE L.P. est une forme pharmaceutique adaptée particulièrement à l'enfant (quand il est capable d'avaler des aliments mous) et à l'adulte ayant des problèmes de déglutition.

MICROPAKINE L.P. est une formulation à libération prolongée de DEPAKINE qui réduit les pics de concentration plasmatique et assure des concentrations plasmatiques plus régulières dans le nyctémère.

#### **Posologie :**

La posologie quotidienne initiale est habituellement de 10-15 mg/kg, puis les doses sont augmentées jusqu'à la posologie optimale (voir Mise en route du traitement).

La posologie moyenne est de 20 à 30 mg/kg par jour. Cependant, quand le contrôle des crises n'est pas obtenu à cette posologie, la dose peut être augmentée et les patients doivent être étroitement suivis.

Chez le nourrisson et l'enfant, la posologie usuelle est de 30 mg/kg par jour.

Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg par jour.

Chez la personne âgée, la posologie doit être déterminée en fonction du contrôle des crises. La posologie quotidienne doit être établie en fonction de l'âge et du poids corporel ; cependant, la large variabilité de la sensibilité individuelle au valproate doit être prise en compte.

Il n'a pas été établi une bonne corrélation entre la dose journalière, les concentrations sériques et l'effet thérapeutique : la posologie doit être déterminée essentiellement en fonction de la réponse clinique. La détermination des taux plasmatiques d'acide valproïque peut être considérée en plus du suivi clinique quand le contrôle des crises n'est pas obtenu

ou quand des effets indésirables sont suspectés. La fourchette d'efficacité thérapeutique est habituellement comprise entre 40 et 100 mg/l (300 à 700 µmol/l).

Coût 1 sachet : 0,13 euro (100 mg), 0,30 euro (250 mg), 0,59 euro (500 mg), 0,87 euro (750 mg), 1,14 euro (1000 mg).

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

Voie orale.

La dose quotidienne est à administrer en 1 à 2 prises, de préférence au cours du repas.

L'administration en une prise unique est possible dans le cas d'épilepsie bien équilibrée.

MICROPAKINE L.P. doit être administré en saupoudrant sur un aliment mou ou une boisson, froid ou à température ambiante (yaourt, jus d'orange, compote...).

MICROPAKINE L.P. ne doit pas être administré avec des aliments chauds ou boissons chaudes (soupe, café thé...).

MICROPAKINE L.P. ne doit pas être administré dans un biberon car les granulés peuvent boucher la tétine.

Lorsque MICROPAKINE L.P. est pris avec des liquides, des granulés pouvant rester collés, il est recommandé de rincer le verre avec un peu d'eau et de la boire.

Dans tous les cas, le mélange doit être avalé immédiatement et ne pas être mâché. Il ne doit pas être conservé pour une utilisation ultérieure.

Compte tenu du procédé à libération prolongée et de la nature des excipients de la formule, la matrice inerte des granulés n'est pas absorbée par le tube digestif ; elle est éliminée dans les selles, les principes actifs ayant été préalablement libérés.

### MICROPAKINE L.P. 100 mg :

Réservé au nourrisson et à l'enfant.

### MICROPAKINE L.P. 1000 mg :

Réservé à l'adolescent et à l'adulte.

### **Mise en route du traitement :**

- Chez les patients pour lesquels un contrôle adapté a été obtenu avec les formes à libération immédiate ou prolongée de DEPAKINE, en cas de substitution par MICROPAKINE L.P., la dose journalière doit être maintenue.
- S'il s'agit d'un malade déjà en traitement et recevant d'autres antiépileptiques, introduire progressivement MICROPAKINE L.P. pour atteindre la dose optimale en deux semaines environ, puis réduire éventuellement les thérapeutiques associées en fonction du contrôle obtenu.
- S'il s'agit d'un malade ne recevant pas d'autres antiépileptiques, l'augmentation de la posologie s'effectue de préférence par paliers successifs tous les 2 ou 3 jours de façon à atteindre la dose optimale en une semaine environ.
- En cas de nécessité, l'association d'autres antiépileptiques doit être réalisée de manière progressive (Cf. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions).

### **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.

- 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 :**

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 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), d'une toxicité (hépatopathie ou encéphalopathie - voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Effets indésirables) 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).

#### **Hépatopathies :**

- Conditions de survenue :

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

Les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 3 ans présentant une épilepsie sévère et notamment une épilepsie associée à des lésions cérébrales, un retard psychique et (ou) une maladie métabolique ou dégénérative d'origine génétique, sont les plus exposés à ce risque. Au delà de l'âge de 3 ans, l'incidence de survenue diminue de façon significative et décroît progressivement avec l'âge.

Dans la grande majorité des cas, ces atteintes hépatiques ont été observées pendant les 6 premiers mois de traitement, le plus souvent entre la 2<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine, et généralement, au cours de polythérapie antiépileptique.

- Signes évocateurs :

Le diagnostic précoce reste avant tout basé sur la clinique. En particulier, il convient de prendre en considération, notamment chez les patients à risque (voir Conditions de survenue), deux types de manifestations qui peuvent précéder l'ictère :

d'une part des signes généraux non spécifiques, généralement d'apparition soudaine tels que asthénie, anorexie, abattement, somnolence, accompagnés parfois de vomissements répétés et de douleurs abdominales, d'autre part, une réapparition des crises épileptiques alors que le traitement est correctement suivi.

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 :

Pendant les 6 premiers mois 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 le valproate (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 jeunes enfants paraissant particulièrement exposés à ce risque.

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 (voir Contre-indications) puis une surveillance périodique pendant les 6 premiers mois, tout spécialement chez les patients à risque (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Il est à souligner que, comme avec la plupart des antiépileptiques, on peut observer, notamment en début de traitement, une augmentation modérée isolée et transitoire des transaminases, en l'absence de tout signe clinique.

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.

Chez l'enfant de moins de 3 ans, il est conseillé de n'utiliser le valproate qu'en monothérapie, après avoir évalué l'intérêt thérapeutique par rapport au risque d'hépatopathie et de pancréatite chez les patients de cette classe d'âge (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Un examen hématologique (NFS incluant les plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation) est recommandé préalablement au traitement ainsi qu'avant une intervention chirurgicale et en cas d'hématomes ou de saignements spontanés (voir Effets indésirables).

Chez l'enfant, éviter la prescription simultanée de dérivés salicylés compte tenu du risque d'hépatotoxicité (cf. Mises en garde) et du risque hémorragique.

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.

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.

Chez les enfants présentant des antécédents hépatodigestifs inexplicables (anorexie, vomissements, accès de cytolyse), accès de léthargie ou coma, retard mental ou en cas d'antécédents familiaux de décès néonatal ou dans l'enfance, des explorations métaboliques et notamment une ammoniémie à jeun et post-prandiale doivent être effectuées avant tout traitement par le valproate.

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 épiléptogène 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 la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine (voir 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, le valproate ne diminue pas l'efficacité des estroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale.

**Grossesse et allaitement**

**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 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.
- États confusionnels ou convulsifs : quelques cas d'états stuporeux ou de léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie), isolés ou associés à une recrudescence paradoxale des crises sous 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 épileptique 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 (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).
- Des aménorrhées et des irrégularités menstruelles ont été observées.

### **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.

Code ATC : N03AG01.

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

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

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

### **Propriétés pharmacocinétiques**

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

- La biodisponibilité sanguine du valproate après administration orale est proche de 100 %.
- Le volume de distribution est limité essentiellement au sang et aux liquides extra-cellulaires à échange rapide. Le valproate diffuse dans le LCR et dans le cerveau. Les concentrations de valproate dans le LCR sont proches de celles de la fraction plasmatique libre.
- La demi-vie est de 15 à 17 heures.
- L'efficacité thérapeutique nécessite 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 impliquées 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.

Comparativement aux formes à libération immédiate du valproate, MICROPAKINE L.P. se caractérise, à dose équivalente, par :

- une absorption prolongée ;
- une biodisponibilité similaire ;
- une concentration plasmatique maximale atteinte environ 7 heures après la prise ;
- des concentrations maximales (C<sub>max</sub>) plasmatiques totales et libres moins élevées (C<sub>max</sub> abaissées de 25 % environ mais relativement stables en plateau, entre la 4<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> heure) ; cet écrêtement des pics permet d'obtenir des concentrations d'acide valproïque plus régulières et réparties de façon plus homogène dans le nycthémère : après administration biquotidienne d'une même dose, l'amplitude des fluctuations plasmatiques est réduite de moitié ;
- une corrélation entre la dose et la concentration plasmatique (totale et libre) plus linéaire.

Le profil pharmacocinétique n'est pas modifié par la prise de nourriture.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler.

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

Granulés en sachet-dose (papier/aluminium/complexe résine ionomère)

MICROPAKINE L.P. 100 mg :

365 511.5 : boîte de 30 - 3,95 euros.

MICROPAKINE L.P. 250 mg :

365 512.1 : boîte de 30 - 9,06 euros.

MICROPAKINE L.P. 500 mg :

365 513.8 : boîte de 30 - 17,57 euros.

MICROPAKINE L.P. 750 mg :

365 514.4 : boîte de 30 - 26,10 euros.

MICROPAKINE L.P. 1000 mg :

365 517.3 : boîte de 30 - 34,28 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.