1396 1396

valproato de sódio

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

TEUTO

APRESENTAÇÃO
Xarope 250mg/5ml.
Embalagens contendo 50 frascos com 100ml. + 50 copos-medida.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada 5ml.do xarope contém:
valproato de sódio (equivalente a 250mg de ácido valproico).....250mg
Veículo q.s.p.....5ml.
Excipientes: glicerol, metilparabena, sacarose, álcool, goma-xantana, sorbitol, vanilina, aroma de cereja, propilenoglicol, propilparabena, corante vermelho-40 e ácido cítrico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Epilepsia: valproato de sódio é indicado como monoterapia ou como terapia adjuvante no tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.
O valproato de sódio também é indicado como monoterapia ou como terapia adjuvante no tratamento de ausências simples e complexas em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que incluem crises de ausência.
Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epiléticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estiver presentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os estudos descritos neste item foram conduzidos com divalproato de sódio ord.
Epilepsia
Crises Parciais Complexas (CPC)
A eficácia do divalproato de sódio na redução da incidência de crises parciais complexas (CPC) que ocorrem de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises foi estabelecida em dois ensaios controlados usando divalproato de sódio comprimidos revestidos.
Em um estudo multicêntrico, placebo-controlado, empregando como terapia adjuvante, 144 pacientes que continuaram a apresentar três ou mais CPCs durante três semanas, por um período de três semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepilépticas originais, divalproato de sódio ou placebo.
Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos por um total de 16 semanas.
A Tabela 1 descreve os achados.

Tabela 1
Estudo de Terapia Adjuvante
Incidência Média de CPC por 8 semanas

Tratamento ADD-ON	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência Experimento
divalproato de sódio	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5

*Redução estatisticamente significativa no início maior para divalproato de sódio do que em placebo no nível $p \leq 0,05$.

A Figura 1 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução nas taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y do estudo monoterápico. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na freqüência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento mais efetivo é deslocada para a esquerda da curva que demonstra um tratamento menos efetivo. Os resultados mostraram que a redução na incidência de CPCs foi significantemente maior quando administrada uma dose de divalproato de sódio. Por exemplo, quando da alternação da monoterapia de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou primidona para administração de doses elevadas de divalproato de sódio como monoterapia, 63% dos pacientes sofreram nenhuma alteração ou uma redução de taxas de epilepsia parcial complexa, em comparação com 54% dos pacientes que receberam doses mais baixas de divalproato de sódio.

Figura 1
O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepilética. O estudo comparava incidência de CPCs entre os pacientes randomizados para receber altas ou baixas doses de tratamento. Os pacientes foram selecionados para participarem dos estudos somente se:
1) apresentassem duas ou mais CPCs por quatro semanas, durante um período de três a doze semanas de monoterapia com doses adequadas de antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona); e
2) pacientes que passaram por uma transição de duas semanas bem-sucedida para divalproato de sódio.
Os pacientes foram então submetidos à segunda dos doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepilética concomitante, por um período de 22 semanas. Portim, menos de 50% dos pacientes finalizaram os estudos. Nos pacientes conversíveis à monoterapia com divalproato de sódio, a média total das concentrações de valproato durante a monoterapia foram de 71 e 123mcg/ml, para a dose baixa e dose alta, respectivamente. A Tabela 2 apresenta os achados para todos os pacientes randomizados que passaram por pelo menos uma avaliação pós-randomização.

Tabela 2
Estudo Monoterápico
Incidência Média de CPC em 8 semanas

Tratamento	Número de pacientes	Incidência no início	Incidência na Fase de Randomização
Dose alta de divalproato de sódio	131	13,2	10,7*
Dose baixa de divalproato de sódio	134	14,2	13,8

* Redução estatisticamente significativa no início maior para a dose alta do que para a dose baixa no nível $p \leq 0,05$.

A Figura 2 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução nas taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y do estudo monoterápico. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na freqüência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento mais efetivo é deslocada para a esquerda da curva que demonstra um tratamento menos efetivo. Os resultados mostraram que a redução na incidência de CPCs foi significantemente maior quando administrada uma dose de divalproato de sódio.
Em um estudo duplo-cego, multicêntrico com valproato em pacientes idosos com demência (idade média=83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125mg/dia para uma dose alvo de 20mg/kg/dia. Uma proporção significantemente maior ainda de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devido à sonolência foram também significantemente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), houve consumo nutricional reduzido associado a perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior área sangínea.

Figura 2
Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50mg/kg/dia em média, tiveram pelo menos um valor ≥75 x 10³ plaquetas por litro. Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno de contagem normal das plaquetas. Nos pacientes restantes, a contagem de plaquetas normalizou-se com a continuidade do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia apareceu aumentar significativamente em concentrações de valproato ≥110mcg/ml. em mulheres e ≥156mcg/ml. em homens.
Em um estudo duplo-cego, multicêntrico com valproato em pacientes idosos com demência (idade média=83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125mg/dia para uma dose alvo de 20mg/kg/dia. Uma proporção significantemente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devido à sonolência foram também significantemente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), houve consumo nutricional reduzido associado a perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior área sangínea.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O valproato de sódio é sal de sódio do ácido valproico e quimicamente designado como sódio 2-propilpentanoato. O valproato de sódio tem peso molecular de 166,2. Ele é um pó cristalino essencialmente branco, sem odor e deliquescente.
Farmacodinâmica: O valproato de sódio é convertido a ácido valproico que se dissocia no ion valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento do nível do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.
Farmacocinética:
Absorção e biodisponibilidade: doses orais equivalentes dos produtos divalproato de sódio e ácido valproico cápsulas liberam quantidades equivalentes de ion valproato sistemicamente. Embora a taxa de absorção do ion valproato possa variar de acordo com a formulação administrada (líquida, sólida ou spritzdot), as condições de uso (jejum ou pós-prandial) e métodos de administração (oral, se o conteúdo das cápsulas é espalhado nos alimentos ou se as cápsulas são ingeridas inteiras), estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica sob as condições do estudo de equilíbrio alcançado em uso crônico no tratamento da epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos de valproato no T_{max} e C_{max} possam ser importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de dose única, colétis dissolvíveis têm uma maior influência na taxa de absorção do comprimido (aumento em T_{max} de 4 para 8 horas) do que na absorção da cápsula spritzdot (aumento em T_{max} de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrointestinal e a fluração das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia do valproato como anticonvulsivante em uso crônico não é alterada. Experiências empíricas sugerem que doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como colétis em adultos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica dádia total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmáticos entre as formulações de valproato não tem consequências conhecidas do ponto de vista clínico. Não é conhecido se as taxas de absorção influenciam a eficácia do valproato no tratamento de manias ou no tratamento da enxaqueca. A coadministração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formas farmacêuticas de divalproato de sódio e ácido valproico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia. No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização do estado clínico e concentração plasmática de valproato.
Distribuição:
Ligação às proteínas: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40mcg/ml, para 18,5% com concentração de 130mcg/ml.. A ligação protéica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros medicamentos (por exemplo, ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida).
Distribução no SNC: as concentrações de valproato no fluído cerebroespinhal aproximam-se das concentrações de valproato não-ligado às proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).
Transferência placentária
O valproato atravessa a barreira placentária em espécies animais e em humanos:
-Em espécies animais, o valproato atravessa a placenta, numa extensão similar como em humanos.
-Em humanos, vários publicações avaliaram a concentração de valproato no cordão umbilical de neonatos no parto. A concentração sérica de valproato no cordão umbilical, que é representativa da concentração sérica nos fetos, foi semelhante ou ligeiramente superior à do mãe.
Metabolismo: valproato é metabolizado quase totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como conjugado glucuronídeo. Beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, contribuindo tipicamente com mais de 40% da dose. Usualmente, menos de 15 a 20% da dose é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% de uma dose secretada é excretada de forma inalterada pela urina. A relação entre dose e concentração total de valproato não é linear, a concentração não aumenta proporcionalmente com a dose, mas aumenta menos extensão maior, devido às proteínas plasmáticas de ligação que se saturam. A cinética do medicamento não ligado é linear.
Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma maior quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretada na urina. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56L/h/1,73m² e 11L/1,73m², respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6L/h/1,73m² e 92L/1,73m², respectivamente. A meia vida terminal média para a monoterapia com valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1.000mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que alteram os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilépticos deverá ser mais rigorosa sempre que um outro antiepilético for introduzido ou retirado.
Populações especiais
Neonatos: em recém-nascidos e crianças com até 2 meses de idade, a depuração do valproato está diminuída em comparação com os adultos. Inte é um resultado da depuração reduzida (valver devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferases e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças abaixo de dez dias variou de 10 a 67 horas em comparação com uma variação de 7 a 13 horas em crianças maiores que dois meses.
Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depuração 50% maior ainda em relação aos adultos, expressas em peso (ieto ±, mL/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças e adolescentes têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos. Com base na literatura publicada, em pacientes pediátricos com idade inferior a 10 anos, a depuração sistêmica de valproato varia com a idade. Em crianças de 2 a 10 anos, a depuração de valproato é 50% maior do que em adultos.
Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%, a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos.
Gênero: não há diferença no clearance da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal entre homens e mulheres (6,8 ± 0,17 e 6,7 ±0,07L/h/1,73m², respectivamente).
Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética de valproato são ferem estudados.
Doenças hepáticas: doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 para 19 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 x 2,6 vezes). A monitorização das concentrações total pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.
Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 mL/minuto). No entanto, a hemodálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em cerca de 20%. A ligação protéica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa. Para mais orientações consultar o item 8. "Posologia e Modo de usar".
Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a concentração não linear de valproato ligado à proteína, o qual afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40mcg/ml, para 18,5% em 130mcg/ml.. Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas crônicas.
Epilepsia: o intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100mcg/ml. de valproato total, embora algumas pacientes possam ser controlados com menores ou maiores concentrações plasmáticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O valproato de sódio é contraindicado para uso por pacientes com:
-Conhecida hipersensibilidade ao valproato de sódio ou a os demais componentes da fórmula do produto;
-Doença hepática ou disfunção hepática significativa;
-Conhecida desordem na mitocondria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG) ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher; e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possível desordem relacionada à POLG;
-Distúrbios do ciclo da ureia (DCU);
-Pacientes com porfiria;
-Deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida com hipocarnitinemia não corrigida.
O valproato de sódio é contraindicado para menores de 10 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerais:
Testes laboratoriais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia e anormalidades no qualquer tipo de coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente. Antes de cirurgias eletivas, recomenda-se que os pacientes que estão recebendo valproato de sódio sejam monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação.
Recomendações: o sintomas de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação é um indicativo para a redução da dose ou interrupção da terapia.
Uma vez que o valproato de sódio pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas da concentração plasmática de valproato e medicamentos concomitantes são recomendadas durante a terapia inicial. O valproato de sódio é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.
Foram relatados alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de valproato de sódio. Desconhece-se o significado clínico desse fato.
Há estudos in vitro que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV em certas condições experimentais. A consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas "in vitro" é incerta para pacientes recebendo terapia antiretroviral supressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados de monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo valproato de sódio ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.
A frequência de efeitos adversos (particularmente o aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia) podem ser dose-relativos. O benefício terapêutico que pode acompanhar as doses mais altas deve, portanto, ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de efeitos adversos.
Parece predizer não usar valproato de sódio em pacientes com transtornos cerebrais agudos para profilaxia de convulsões pós-traumáticas até informações adicionais disponíveis.
Hepatotoxicidade/Disfunção hepática:
Condições de ocorrência: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo valproato de sódio. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando valproato de sódio for administrado em pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, pacientes com doenças metabólicas congênitas incluindo distúrbios mitocondriais, como deficiência de carnitina, distúrbios do ciclo da ureia, mutações no gene POLG (ver item 5. "Advertências e precauções"), com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica, podem ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade apresentam um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente quando com condições anteriormente mencionadas. Quando o valproato de sódio for usado neste grupo de pacientes, deverá ser administrado com extrema cuidado e como agente único. Os benefícios de terapia (controle da convulsão) devem ser avaliados em relação aos riscos. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce considerávelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos.
Sinais sugestivos: hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como sonolência, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômitos. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas.
Deterioração testes de função hepática devem ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos freqüentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses, de tanto em pacientes de risco (crianças e vítimas) ou mudanças no-status mental, a enzimoterapia hepatomegálica deve ser considerada e o nível de amônia deve ser monitorizado. Hepatomegalia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hiperamônia. Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato de sódio deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemia deve ser iniciada, e os pacientes devem ser submetidos a investigação para determinar as desordens de ciclo da ureia. Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato de sódio deve ser considerada.
Distúrbios do ciclo da ureia (DCU) e risco de Hiperamonemia: foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia, um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência de ornitina-transcarbamilase. Antes de iniciar o tratamento com valproato de sódio, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:
1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga protéica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável, ou história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de uréia sangínea, evaciação protéica;
3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente neonatos).
4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolvem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente [incluindo a interrupção do tratamento com valproato] e serem avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver item 4. "Contraindicações" e item 5. "Advertências e precauções" – subitens Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato; Pacientes com risco de hipocarnitinemia e hepatotoxicidade/disfunção hepática).
Pacientes com risco de hipocarnitinemia: a administração de valproato pode desencadear a ocorrência ou agravamento de hipocarnitinemia que pode resultar em hiperamonemia (que pode levar a encefalopatia hiperamonêmica). Outros sintomas como toxicidade hepática, hipoglicemia hipocetótica, miopatia incluindo cardiomiopatia, rabdomiólise e síndrome de Fanconi foram observados, principalmente em pacientes com fatores de risco para hipocarnitinemia ou hipocarnitinemia preexistente. O valproato pode diminuir os níveis de carnitina no sangue e nos tecidos e, portanto, prejudicar o metabolismo mitocondrial, incluindo o ciclo mitocondrial da uréia. Pacientes com risco aumentado de hipocarnitinemia sintomática quando tratados com valproato incluem pacientes com distúrbios metabólicos, como distúrbios mitocondriais relacionados à carnitina (consulte também Advertências para pacientes com doença mitocondrial conhecida ou suspeita e distúrbios do ciclo da uréia e risco de hiperamonemia), deficiência na ingestão nutricional de carnitina, pacientes com menos de 10 anos de idade, uso concomitante de medicamentos conjugados com ácido valproico e/ou de outros antiepilépticos.
Os pacientes devem ser alertados para relatar imediatamente quaisquer sinais de hiperamonemia, como ataxia, alteração da consciência, vômitos, para investigação adicional. A suplementação de carnitina deve ser considerada quando foram observados sintomas de hipocarnitinemia.
Pacientes com deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida e corrigida para hipocarnitinemia devem ser tratados com valproato somente se os benefícios do tratamento com valproato superarem os riscos nesses pacientes e não haver alternativa terapêutica adequada. Nesses pacientes, deve ser implementado monitoramento rigoroso para ocorrência de hiperamonemia.
Pacientes com deficiência de carnitina palmitoiltransferase (CPT) tipo II subjacente devem ser alertados sobre o maior risco de rabdomiólise ao tomar valproato. A suplementação de carnitina deve ser considerada nesses pacientes. (vejaitambém o item 6. "Interações medicamentosas", 8. "Reações adversas" e 10. "Superdose").
Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramate: os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemia. Em muitos casos, os sintomas e sinais diminuem com a descontinuação de uma das drogas. Este evento adverso não está relacionado com uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.
Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com os sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e valproato de sódio pode exacerbar deficiens existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis.
Hipotermia: definido como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35°C sem não relatada em associação com a terapia com valproato de sódio em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantemente após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolvem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a ainda dos níveis de amônia no sangue.
Atrofia Cerebral/Cerebular: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebular, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em algumas casos, coma, e recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas criteriosamente e imediatamente deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.
Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a Drogas (síndrome DRESS ou SHSD), também conhecido como reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos, foram raramente relatadas com associação temporal próxima após o início da terapia com o valproato de sódio em adultos e em pacientes qualificados (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora heterogêneo, em sintomas limitado de febres, muitos destes casos resultaram em hospitalização e pelo menos, uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio atuam diversos; contrariamente, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos do sistema. Outras manifestações associadas podem incluir linfadenopatia, hepatite, anormalidade de testes de função do figado, anormalidades hematológicas (por exemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurido, nefrite, oligúria, edema hepatomenal, artralgia e astenia. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita deste reação, o valproato deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado. Embora a existência de sensibilidade cruzada com outras drogas que produzem este sindrome não seja clara, a experiência com drogas associadas a hipersensibilidade de múltiplos órgãos indicaria que isso é possível.
Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepilépticas, algum pacientes ao início de apresentar uma melhora no quadro convulsivo, podem apresentar uma piora reversível da frequência e severidade do quadro convulsivo (incluindo o estado epiléptico) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, os pacientes devem consultar o médico imediatamente.
Carcinogênese: Foram conduzidos estudos de dois anos de duração de carcinogenicidade em camundongos e ratos no quais receberam doses orais de valproato de 80 e 160mg/kg/dia (que são as doses máximas toleradas nestas espécies, mas inferiores à dose máxima recomendada em humanos com base na área de superfície corporal). Foram observados fibrosarcomas em ratos machos e carcinoma hepatocelular e adenomas bronquioloalveolares em camundongos machos em incidência ligeiramente superior do que os estudos controles simultâneos, mas comparáveis aos dados históricos de controle.
Mutagênese: estudos com valproato, usando sistemas bacterianos in vitro (teste de AMES) não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento na frequência de alterações cromossômicas (SCE, sister-chromatide exchange) em um estudo citogenético in vivo em ratos. O valproato não foi mutagênico em bactérias (teste de Ames) ou em células L5178Y de linfoma de camundongo no local da timidina quinase (ensaio de linfoma de rato) e não induziu atividade de reparo do DNA em culturas primárias de hepatócitos de rato. O valproato não induziu alterações cromossômicas na medula óssea de ratos ou efeitos letais dominantes em camundongos após administração oral. No literatura, após exposição intraperitoneal ao valproato, foram relatados aumento de incidência de danos no DNA e cromossomos (quebras de fita de DNA, alterações cromossômicas ou micronúcleos) em roedores. No entanto, a relevância dos resultados obtidos com a via intraperitoneal como via de administração é desconhecida.
Foram observadas incidências estatisticamente mais altas de trocas de cromátide irmã (SCE) em pacientes expostos ao valproato em comparação com indivíduos saudáveis não expostos ao valproato. Entretanto, esses dados podem ter sido impactados por fatores de confusão. Dois estudos publicados examinando a frequência da SCE em pacientes epilépticos tratados com valproato versus pacientes epilépticos não tratados forneceram resultados contraditórios. O significado biológico desse aumento não é conhecido.
Alteração de fertilidade: em estudos de toxicidade sub-crônica/crônica conduzida e corrigida para hipocarnitinemia devem ser tratados com valproato somente se os benefícios do tratamento com valproato superarem os riscos nesses pacientes e não haver alternativa terapêutica adequada. Nesses pacientes, deve ser implementado monitoramento rigoroso para ocorrência de hiperamonemia.
Pacientes com deficiência de carnitina palmitoiltransferase (CPT) tipo II subjacente devem ser alertados sobre o maior risco de rabdomiólise ao tomar valproato. A suplementação de carnitina deve ser considerada nesses pacientes. (vejaitambém o item 6. "Interações medicamentosas", 8. "Reações adversas" e 10. "Superdose").
Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramate: os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemia. Em muitos casos, os sintomas e sinais diminuem com a descontinuação de uma das drogas. Este evento adverso não está relacionado com uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.
Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com os sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e valproato de sódio pode exacerbar deficiens existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis.
Hipotermia: definido como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35°C sem não relatada em associação com a terapia com valproato de sódio em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantemente após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolvem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a ainda dos níveis de amônia no sangue.
Atrofia Cerebral/Cerebular: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebular, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em algumas casos, coma, e recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas criteriosamente e imediatamente deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.
Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a Drogas (síndrome DRESS ou SHSD), também conhecido como reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos, foram raramente relatadas com associação temporal próxima após o início da terapia com o valproato de sódio em adultos e em pacientes qualificados (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora heterogêneo, em sintomas limitado de febres, muitos destes casos resultaram em hospitalização e pelo menos, uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio atuam diversos; contrariamente, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos do sistema. Outras manifestações associadas podem incluir linfadenopatia, hepatite, anormalidade de testes de função do figado, anormalidades hematológicas (por exemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurido, nefrite, oligúria, edema hepatomenal, artralgia e astenia. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita deste reação, o valproato deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado. Embora a existência de sensibilidade cruzada com outras drogas que produzem este sindrome não seja clara, a experiência com drogas associadas a hipersensibilidade de múltiplos órgãos indicaria que isso é possível.
Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepilépticas, algum pacientes ao início de apresentar uma melhora no quadro convulsivo, podem apresentar uma piora reversível da frequência e severidade do quadro convulsivo (inc

Crianças e adolescentes do sexo feminino

-O médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informá-los assim que a paciente utilizando valproato de sódio tiver menstruado pela primeira vez (menarca).

-O médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino;

-Para essas pacientes, o médico especialista deve reavaliar anualmente a necessidade da terapia com valproato de sódio e considerar alternativas para o tratamento. Caso o valproato de sódio seja o único tratamento adequado, a necessidade da utilização de métodos contraceptivos eficazes e todas as outras medidas anteriormente descritas devem ser discutidas com a paciente e os pais/responsáveis. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes que a paciente esteja sexualmente ativa.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com valproato de sódio.

Contracepção: mulheres em idade fértil que estejam utilizando valproato de sódio devem utilizar métodos contraceptivos eficazes sem interrupção durante todo o tratamento com o produto. Essas pacientes devem estar providas de informações completas quanto à prevenção a gravidez e devem ser orientadas quanto aos riscos da não utilização de métodos contraceptivos eficazes. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo intrauterino) ou duas formas complementares de contracepção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão quanto a escolha do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e adesência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenorreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisão anual do tratamento: deve ser realizada preferencialmente com um médico especialista. O médico deve reviser o tratamento pelo menos anualmente quando o valproato de sódio for a escolha mais adequada para a paciente. O médico deverá garantir que a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino.

Planejamento da gravidez:

-Para a indicação de Epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravido, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com valproato de sódio e considerar alternativas terapêuticas. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos. Se a transação de tratamento não for possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto ao risco do uso de valproato de sódio para o bebê para suportar a paciente quanto a decisão de fazer um planejamento familiar. Se, apesar dos riscos conhecidos de valproato de sódio na gestação e após uma avaliação cuidadosa levando em consideração tratamentos alternativos, em circunstâncias excepcionais a paciente grávida poderá receber valproato de sódio para o tratamento de epilepsia. Nesse caso recomenda-se que seja prescrita a menor dose eficaz, dividida em diversas doses menores a serem administradas durante o dia. É preferível a escolha da formulação de liberação prolongada para se evitar altos picos de concentração plasmática.

Caso a paciente engravide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternas e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte para a mãe e para o bebê.

Todas as pacientes expostas ao valproato de sódio durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações.

As evidências disponíveis não indicam que a suplementação com folato antes da gestação possa prevenir o risco de defeitos no tubo neural, que podem ocorrer em qualquer gestação.

O farmacêutico deve garantir que a paciente seja aconselhada a não descontinuar o tratamento com valproato de sódio e consultar o médico imediatamente caso esteja planejando engravidar ou engravide.

Para tratamento de Epilepsia:

Categoria de risco: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Teratogenicidade e efeitos de desenvolvimento da exposição feminina e masculina

Riscos de exposição a gravidez relacionado ao valproato

Verifiona-se que o valproato atravessa a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos.

Risco de gravidez relacionada ao valproato de sódio: em mulheres, o valproato de sódio administrado como monoterapia ou como politerapia está frequentemente associado à uma gestação anormal. Dados disponíveis mostram um risco maior de malformações congênitas graves e distúrbios no neurodesenvolvimento em ambas monoterapia e politerapia com valproato de sódio (comparativamente com outros medicamentos antiepilépticos) em comparação com a população das expostas ao valproato de sódio.

Risco para filhos de pais tratados com valproato de sódio: dados de 2 países em um estudo observacional retrospectivo com registros médicos eletrônicos em 2 países ocidentais europeus, indicam uma tendência de aumento do risco de distúrbios do neurodesenvolvimento em crianças (de 0 a 16 anos de idade), nascidas de homens tratados com valproato no momento da concepção em comparação com aquelas tratadas com lamotrigina ou levetiracetam. Os dados do terceiro país estão atualmente em análise. Mais investigações sobre este risco potencial são necessárias.

O risco cumulativo quando de distúrbios do neurodesenvolvimento varias entre 5,6% e 8,5% no grupo utilizando valproato comparado a variação de 2,8% a 3,6% do grupo de exposição à monoterapia composta de lamotrigina levetiracetam. A taxa de risco ajustada (HR) agregada para o distúrbio do neurodesenvolvimento em geral obtida a partir da meta-análise dos conjuntos de dados foi de 1,67 (95% IC: 1,10, 1,96). Devido às limitações do estudo, não é possível determinar qual dos subtipos de distúrbios do neurodesenvolvimento (transtornos do espectro do autismo, deficiência intelectual, transtorno de comunicação, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios do movimento) contribui para o aumento geral do risco de distúrbio do neurodesenvolvimento. Mais investigações sobre este risco potencial são necessárias. Opções terapêuticas alternativas e a necessidade de métodos contraceptivos eficazes devem ser discutidos com pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo. (Consulte a seção Advertências/Precauções).

Mês fisiológicos congênitos decorrentes da exposição no útero: uma meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstrou que aproximadamente 11% das crianças filhas de mulheres epilépticas expostas a monoterapia com valproato de sódio durante a gravidez tiveram graves mês formações congênitas. Isso é maior do que o risco de mês formações na população em geral (cerca de 2-3%). O risco de mês formações congênitas maiores em crianças após exposição uterina à politerapia de antiepilépticos incluindo valproato de sódio é maior do que com politerapia de antiepilépticos sem valproato de sódio. Esse risco é dose-dependente para a monoterapia de valproato de sódio e dados disponíveis sugerem que é dose-dependente para a politerapia com valproato de sódio. No entanto, uma dose limite para a qual não existe risco não pode ser estabelecida baseada nos dados disponíveis. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de mês formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de mês formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura do lábio e palato, crânio-estenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do dálo) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

A exposição no útero ao valproato de sódio pode resultar em mês formação ocular (incluindo coloboma, microftalmia e ambliopia), que foram reportados juntamente com outras mês formações congênitas. Essa mês formação ocular pode afetar a visão.

A exposição no útero ao valproato de sódio também pode resultar em deficiência perda auditiva devido a malformações da orelha e/ou nariz (efeito secundário) cível devido à toxicidade direta na função auditiva. Os casos descrevem surdez unilateral e bilateral ou deficiência auditiva. Monitoramento do sinais e sintomas de ototoxicidade é recomendado.

Transtornos do neurodesenvolvimento decorrentes da exposição no útero: dados disponíveis demonstram que a exposição ao valproato de sódio em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco de distúrbios no neurodesenvolvimento (incluindo autismo) parece ser dose-dependente, quando usado o valproato de sódio é utilizado em monoterapia, mas uma dose limite para a qual não existe risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. Quando valproato de sódio é administrado em politerapia com outros medicamentos antiepilépticos durante a gestação, os riscos de distúrbios de neurodesenvolvimento no feto foram também significativamente maiores quando comparados com crianças da população em geral ou nascidos de mães epilépticas não-tratadas. O exato período gestacional predisponêro a esses riscos é incerto e a possibilidade de risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Quando valproato de sódio é administrado em monoterapia, estudos em idade pré-escolar, expostos ao valproato de sódio em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios no desenvolvimento primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória, possivelmente indicando distúrbios no desenvolvimento neurológico. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças com idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato de sódio foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepilépticos.

Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao valproato de sódio de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtornos do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral de estudo. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) (aproximadamente 1,5 vezes) comparado com a população em geral.

Riscos em neonatos:

-Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. A fibrinogenemia também foi relatada é pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.

-Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante o terceiro trimestre da gravidez.

-Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez.

-Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação, hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães que utilizaram valproato de sódio no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato de sódio é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% e 10% dos níveis séricos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com valproato de sódio. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com valproato de sódio deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Sem médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Como o valproato de sódio pode produzir depressão no sistema nervoso central (SNC), especialmente quando combinado com outros depressor do SNC (por exemplo álcool), pacientes devem ser aconselhados a não se ocupar de atividades perigosas, como dirigir automóveis ou operar maquinários perigosos, até que se saiba se o paciente não teve sonolência com o uso do medicamento.

Orientem seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas até que se tenha certeza de que este paciente não fica sonolento com o uso do medicamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Atenção: contém 550mg de Sacarose por ml.. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Atenção: Contém Sorbitol.

Atenção: Contém o corante vermelho 40 que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

Informe a seu paciente que a dosição de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com valproato de sódio devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos do valproato sobre outros medicamentos: valproato de sódio é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidrase e glucuronil-hidrolase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial influência do valproato de sódio sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. Esta lista não é definitiva e vai que novas interações são continuamente relatadas.

Medicamentos com importante potencial de interação

-antiepilépticos/neuroléptico: a administração de uma dose única oral de 50mg de amitriptilina a 15 voluntários sadios (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato de sódio (500mg duas vezes ao dia), resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há relatos raros de uso concomitante do valproato de sódio e da amitriptilina resultando em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato de sódio e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis da amitriptilina deve ser considerado para pacientes recebendo valproato de sódio concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato de sódio.

-carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): em níveis séricos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na coadministração de valproato e CBZ em pacientes epilépticos.

-felnezepam: o uso concomitante de valproato de sódio e de felnezepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

-diazepam: o valproato de sódio desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de valproato (1,500mg diariamente) aumentou a fração livre de diazepam (10mg) em 90% em voluntários sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato de sódio. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato de sódio.

-etosuximida: o valproato de sódio inibe o metabolismo de etosuximida. A administração de uma dose única de etosuximida de 500mg com valproato de sódio (800 a 1.600mg/dia) a voluntários sadios (n=6), foi acompanhada por um aumento de 25% na meia-vida de eliminação da etosuximida e um decréscimo de 15% na sua depuração total quando comparado a etosuximida administrada como monoterapia. Pacientes recebendo valproato e etosuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorados em relação às alterações das concentrações séricas de ambas as substâncias.

-lamotrigina: em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com valproato de sódio (aumento de 165%). Portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos. Reações graves de pele (como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato de sódio. Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com valproato de sódio.

-lorbamate: o valproato de sódio inibe o metabolismo do lorasbamate. A coadministração de valproato (250mg duas vezes ao dia por 14 dias) com lorasbamate a indivíduos normais (n=6) resultou num aumento de 50% na meia-vida e numa redução de 30% na depuração plasmática do lorasbamate (dose única 60mg). A fração da dose de lorasbamate excretada inalterada aumentou 50% na presença de valproato de sódio. Há evidências de depressão grave do SNC, com os seus elevações significativas das concentrações séricas de barbiturato de valproato. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade neurológica. Se positivo, as concentrações séricas de barbiturato deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida, quando necessário.

-fenitina: o valproato de sódio desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração de valproato de sódio (400mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250mg), em voluntários sadios (n=7), foi associada com aumento de 60% na fração livre de fenitoína.

A depuração plasmática total e o volume aparente de distribuição da fenitoína aumentaram em 30% na presença de valproato de sódio. Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato de sódio e fenitoína em pacientes com epilepsia. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.

Os níveis dos metabólitos de ácido valpróico podem aumentar caso haja uma concentração entre fenitoína e valproato de sódio. Deve-se considerar a diminuição da dose de fenitoína/fenitoína sódica em caso de sinais e sintomas de fenitoína hiperamonêmica.

-primidona: é metabolizada em barbiturato e portanto pode também estar envolvida em interação semelhante à do valproato de sódio com fenobarbital.

-propofol: uma interação clinicamente significante entre valproato de sódio e propofol pode ocorrer levando a um aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando coadministrado com valproato de sódio, a dose de propofol deve ser reduzida.

-nimodipine: tratamento concomitante de nimodipino com valproato de sódio pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.

-felbamato: em experimentos in vitro, a fração livre de felbamato foi aumentada de 28% para 50% quando adicionada em amostras plasmáticas de pacientes tratados com valproato de sódio. A relevância clínica desse fato é desconhecida.

-cannabidiol: em pacientes de todas as idades que recebem concomitantemente valproato e cannabidiol com dose de 10 a 25mg/kg e valproato, estudos clínicos relataram aumentos da ALT três vezes maiores que o limite normal superior em 19% desses pacientes. Interação medicamentosa entre valproato e cannabidiol pode resultar em um risco aumentado de elevação das transaminases hepáticas (ver item 5. "Advertências e Precauções"). O monitoramento hepático adequado deve ser realizado quando o valproato é usado com cannabidiol e redução de doses ou descontinuação devem ser consideradas em casos de anormalias significativas dos parâmetros hepáticos.

-topiramato e acetazolamida: administração concomitante do valproato de sódio e do topiramato ou acetazolamida foi associada com hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com essas medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonêmica. A administração concomitante por um durante variável e/ou quedores devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

Tratamento adjuvante: se a dose total diária excedar 250mg, deve ser administrada de forma fracionada. Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do valproato sódico, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o valproato pode interagir com essas substâncias ou outros antiepilépticos comumente administrados, bem como outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepilépticos concomitantes durante a fase inicial de tratamento.

Crises de ausência simples e complexa: a dose inicial recomendada é de 15mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, em 5 a 10mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas ou até que o aparecimento de efeitos colaterais impeça outros aumentos. A dose máxima recomendada é de 60mg/kg/dia. Se a dose total diária excedar 250mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.

Não foi estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentrações séricas e efeito terapêutico. Entretanto, as concentrações séricas terapêuticas do valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas. Na medida em que a dose do valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações sanguíneas de fenobarbital e/ou fenitoína podem ser alteradas. O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de valproato de sódio: 15mg/kg/dia:

Peso (kg)	Número de medidas de 5ml de xarope			
	Dose total diária (mg)	Primeira dose do dia (ex.: 7 horas)	Segunda dose do dia (ex.: 15 horas)	Terceira dose do dia (ex.: 23 horas)
10 - 24,9	250	0	0	1
25 - 39,9	500	1	0	1
40 - 49,9	750	1	1	1
50 - 74,9	1.000	1	1	2
75 - 89,9	1.250	1	1	2

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepilépticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que se tratam para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epiléptico, seguido de mal oxigenação cerebral e risco à vida. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso no paciente devido às características da doença para qual este medicamento está indicado.

Recomendações gerais de dosagem

Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes. A dose deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato de sódio devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou líquidos e em pacientes com sonolência excessiva. Anseiffear dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica e na tolerabilidade.

Pacientes com insuficiência renal: pode ser necessária a diminuição de dose em pacientes com insuficiência renal ou aumentar a dose em pacientes sob tratamento de hemodálise. O ácido valpróico é dialisável (ver item 3. "Características Farmacológicas"). A dose deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico do paciente.

Instruções para o uso

Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.

Monoterapia (tratamento inicial): o valproato de sódio não foi estudado sistematicamente como tratamento inicial. A probabilidade de ocorrer trombocitopenia aumenta significativamente com concentração plasmática total de valproato acima de 110mcg/mL em mulheres e 135mcg/mL em homens. O benefício de melhor controle das convulsões com doses mais elevadas deve ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de reações adversas.

Convertendo para monoterapia: a dose de medicamento antiepiléptico usado concomitantemente, comumente pode ser reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com valproato de sódio, ou adiada em uma ou duas semanas se existir preocupação com a possibilidade de ocorrerem convulsões com a redução. A velocidade e a duração da retirada do medicamento antiepiléptico concomitante pode ser alterada variável e/ou pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

Tratamento adjuvante: se a dose total diária excedar 250mg, deve ser administrada de forma fracionada. Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do valproato sódico, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o valproato pode interagir com essas substâncias ou outros antiepilépticos comumente administrados, bem como outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepilépticos concomitantes durante a fase inicial de tratamento.

Crises de ausência simples e complexa: a dose inicial recomendada é de 15mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, em 5 a 10mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas ou até que o aparecimento de efeitos colaterais impeça outros aumentos. A dose máxima recomendada é de 60mg/kg/dia. Se a dose total diária excedar 250mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.

Não foi estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentrações séricas e efeito terapêutico. Entretanto, as concentrações séricas terapêuticas do valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas. Na medida em que a dose do valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações sanguíneas de fenobarbital e/ou fenitoína podem ser alteradas. O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de valproato de sódio: 15mg/kg/dia:

Peso (kg)	Número de medidas de 5ml de xarope			
	Dose total diária (mg)	Primeira dose do dia (ex.: 7 horas)	Segunda dose do dia (ex.: 15 horas)	Terceira dose do dia (ex.: 23 horas)
10 - 24,9	250	0	0	1
25 - 39,9	500	1	0	1
40 - 49,9	750	1	1	1
50 - 74,9	1.000	1	1	2
75 - 89,9	1.250	1	1	2

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepilépticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que se tratam para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epiléptico, seguido de mal oxigenação cerebral e risco à vida. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso no paciente devido às características da doença para qual este medicamento está indicado.

Recomendações gerais de dosagem

Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes. A dose deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato de sódio devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou líquidos e em pacientes com sonolência excessiva.

Anseiffear dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica e na tolerabilidade.

Pacientes com insuficiência renal: pode ser necessária a diminuição de dose em pacientes com insuficiência renal ou aumentar a dose em pacientes sob tratamento de hemodálise. O ácido valpróico é dialisável (ver item 3. "Características Farmacológicas"). A dose deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico do paciente.

Instrução gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação ou com uma elevação paulatina da dosa a partir de um baixo nível de dose inicial.

Ingestão concomitante com outras substâncias: valproato de sódio não deve ser ingerido com bebidas alcoólicas.

Recomendações gerais de dosagem

Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes. A dose deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato de sódio devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou líquidos e em pacientes com sonolência excessiva.

Anseiffear dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica e na tolerabilidade.

Pacientes com insuficiência renal: pode ser necessária a diminuição de dose em pacientes com insuficiência renal ou aumentar a dose em pacientes sob tratamento de hemodálise. O ácido valpróico é dialisável (ver item 3. "Características Farmacológicas"). A dose deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico do paciente.

Instrução gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação ou com uma elevação paulatina da dosa a partir de um baixo nível de dose inicial.

Ingestão concomitante com outras substâncias: valproato de sódio não deve ser ingerido com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: Solução límpida vermelha com aromaz sabor de coniça.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil:

A terapia com valproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia. O tratamento com valproato de sódio somente deve ser iniciado em crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelos pacientes. O valproato de sódio deve ser prescrito e dispensado em conformidade com as medidas de prevenção à gravidez, conforme descrito no item 4. "Contraindicações" e 5. "Advertências e Precauções". Após o médico especialista determinar que a paciente está adequada, preferencialmente, o valproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível utilizar a formulação de liberação prolongada. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

O valproato de sódio é indicado como monoterapia ou terapia adjuvante em crises complexas parciais em pacientes adultos e pediátricos acima de dez anos e em crises de ausência simples e complexa. Como a dosagem de valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações de fenobarbital, carbamazepina e/ou fenitoína podem ser alteradas.

Os pacientes devem iniciar a terapia na monoterapia, convertido para monoterapia ou dose a ser acrescentada no tratamento adjuvante com 10 a 15mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60mg/kg/dia.

Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada, os níveis plasmáticos deverão ser medidos para avaliar se estão ou não dentro dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100mcg/mL). Não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses maiores do que 60mg/kg/dia.

Convulsões parciais complexas (CPC):

Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.

Monoterapia (tratamento inicial): o valproato de sódio não foi estudado sistematicamente como tratamento inicial. A probabilidade de ocorrer trombocitopenia aumenta significativamente com concentração plasmática total de valproato acima de 110mcg/mL em mulheres e 135mcg/mL em homens. O benefício de melhor controle das convulsões com doses mais elevadas deve ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de reações adversas.

Convertendo para monoterapia: a dose de medicamento antiepilépticos usado concomitantemente, comumente pode ser reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com valproato de sódio, ou adiada em uma ou duas semanas se existir preocupação com a possibilidade de ocorrerem convulsões com a redução. A velocidade e a duração da retirada do medicamento antiepilépticos concomitante pode ser alterada variável e/ou pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

Tratamento adjuvante: se a dose total diária excedar 250mg, deve ser administrada de forma fracionada. Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do valproato sódico, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o valproato pode interagir com essas substâncias ou outros antiepilépticos comumente administrados, bem como outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepilépticos concomitantes durante a fase inicial de tratamento.

Crises de ausência simples e complexa: a dose inicial recomendada é de 15mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, em 5 a 10mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas ou até que o aparecimento de efeitos colaterais impeça outros aumentos. A dose máxima recomendada é de 60mg/kg/dia. Se a dose total diária excedar 250mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.

Não foi estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentrações séricas e efeito terapêutico. Entretanto, as concentrações séricas terapêuticas do valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas. Na medida em que a dose do valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações sanguíneas de fenobarbital e/ou fenitoína podem ser alteradas. O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de valproato de sódio: 15mg/kg/dia:

Peso (kg)	Número de medidas de 5ml de xarope			
	Dose total diária (mg)	Primeira dose do dia (ex.: 7 horas)	Segunda dose do dia (ex.: 15 horas)	Terceira dose do dia (ex.: 23 horas)
10 - 24,9	250	0	0	1
25 - 39,9	500	1	0	1
40 - 49,9	750	1	1	1
50 - 74,9	1.000	1	1	2
75 - 89,9	1.250	1	1	2

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepilépticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que se tratam para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epiléptico, seguido de mal oxigenação cerebral e risco à vida. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso no paciente devido às características da doença para qual este medicamento está indicado.

Recomendações gerais de dosagem

Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes. A dose deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato de sódio devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou líquidos e em pacientes com sonolência excessiva.

Anseiffear dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica e na tolerabilidade.

Pacientes com insuficiência renal: pode ser necessária a diminuição de dose em pacientes com insuficiência renal ou aumentar a dose em pacientes sob tratamento de hemodálise. O ácido valpróico é dialisável (ver item 3. "Características Farmacológicas"). A dose deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico do paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir possivelmente relacionadas ao valproato de sódio estão estabelecidas conforme classificação do sistema MedDRA. A frequência de reações adversas está classificada conforme abaixo:

Muito comum (≥ 1/10); ≥ 10%); **Comum** (frequente) ≥ 1/100 a< 1/10 (≥ 1% a < 10%); **Incomum** (infrequente) ≥ 1/1.000 a < 1/100 (≥ 0,1% a < 1%); **Rara** ≥ 1/10.000 a < 1/1.000 (≥ 0,01% a < 0,1%). **Muito rara** < 1/10.000 (< 0,01%) **Desconhecida** (não pode ser estimada).

**Alterações congênitas, hereditárias e genétic