valproato de sódio

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

TEUTO

APRESENTAÇÃO

Xarope 250mg/5mL
Embalagem 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)......................288mg
Veículo q.s.p.......................5mL
Excipientes: glicerol, metilparabeno, sacarose, água de osmose reversa, sorbitol, vanilina, aroma de cereja, propilenoglicol, propilparabeno, corante vermelho 40 e ácido cítrico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Epilepsia: valproato de sódio é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao 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 monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa 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 inclui crises de ausência.
Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epilépticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os estudos descritos neste item foram conduzidos com divalproato de sódio oral.

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, empregado como terapia adjuvante, 144 pacientes que continuaram a apresentar oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito 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 ≤ 0,05.

A Figura 1 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução das taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y no estudo de tratamento adjuvante. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora.
Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento efetivo é deslocada para a esquerda da curva do placebo.
O resultado demonstrou que a proporção de pacientes que atingiram um determinado nível de melhoria com divalproato de sódio foi consistentemente maior do que os pacientes que usaram placebo.
Por exemplo, 45% dos pacientes tratados com divalproato de sódio tiveram uma redução na taxa de CPCs maior ou igual a 50%, comparado a 23% de melhoria para os pacientes que usaram placebo.

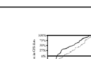

Figura 1

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepiléptica. O estudo comparou a 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) apresentaram duas ou mais CPCs por quatro semanas, durante um período de oito 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 ingestão das doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepiléptica concomitante, por um período de 22 semanas. Porém, menos de 50% dos pacientes finalizaram os estudos. Nos pacientes convertidos 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 ≤ 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 frequência 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 altas doses de divalproato de sódio. Por exemplo, quando da alteração 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.

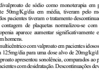

Figura 2

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 10^9 plaquetas por litro. Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno da contagem normal das plaquetas. Nos pacientes restantes, a contagem de plaquetas normalizou-se com a continuidade do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia aparece aumentar significativamente em concentrações de valproato ≥110mcg/mL em mulheres ou ≥135mcg/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 significativamente 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 significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), houve consumo nutricional reduzido associado e 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 ureia sanguínea.
O valproato é contraindicado durante a gravidez, a menos que não exista tratamento alternativo adequado.
O valproato é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar, a menos que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas.

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 íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis 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 íon valproato sistemicamente. Embora a taxa de absorção do íon valproato possa variar de acordo com a formulação administrada (líquida, sólida ou sprinkle), as condições de uso (jejum ou pós-prandial) e métodos de administração (isto é, se o conteúdo das cápsulas é espalhado nos alimentos ou se as cápsulas são ingeridas intactas), estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado em uso crônico no tratamento da epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos de valproato no $T_{máx}$ e $C_{máx}$ possam ser importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de dose única, o efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido (aumento em $T_{máx}$ de 4 para 8 horas) do que na absorção de cápsulas sprinkle (aumento em $T_{máx}$ de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrintestinal e a flutuação das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia do valproato como anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos em modelos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático 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 da mania 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 do 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 proteica 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).
Distribuição no SNC: as concentrações de valproato no fluido 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, várias 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 das mães.
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 glucoronídeo. 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 administrada 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 numa extensão menor, 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 menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretado 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 afetam 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 antiepiléptico 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. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase 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 depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, 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 diferenças no clearance da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal entre homens e mulheres (4,8 ± 0,17 e 4,7 ± 0,07L/h/1,73m², respectivamente).
Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do valproato não foram 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 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais 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 hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. A ligação proteica 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 e renais.
Epilepsia: o intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100mcg/mL de valproato total, embora alguns 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 aos demais componentes da fórmula do produto;
-Doença hepática ou disfunção hepática significativa;
-Conhecida desordem na mitocôndria 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 possuir desordem relacionada à POLG;
-Distúrbio 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 anormalidade nos parâmetros da 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: evidências 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 relatadas 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 antirretroviral supressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados da 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 prudente não usar valproato de sódio em pacientes com traumatismo craniano agudo 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 aquelas com condições anteriormente mencionadas. Quando o valproato de sódio for usado neste grupo de pacientes, deverá ser administrado com extremo cuidado e como agente único. Os benefícios da terapia (controle da convulsão) devem ser avaliados em relação aos riscos. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos.
Sinais sugestivos: hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, 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.
Detecção: testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses, de terapia em pacientes de risco (consulte o item 6 "Interações Medicamentosas"). No entanto, os médicos não devem confiar totalmente na bioquímica sérica, uma vez que estes exames nem sempre apresentam alterações, sendo, portanto, fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos cuidadosos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção hepática significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção hepática progrediu apesar da descontinuação do medicamento.
Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática cada 6 meses.
Pacientes com suspeita ou conhecida doença mitocondrial: insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.
Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado a encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epiléptico na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.
Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.
Pancreatite: casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato de sódio. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais a óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos que dor abdominal, náusea, vômitos e/ou anorexia, podem ser sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o valproato de sódio deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.
Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilépticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilépticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilépticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras, porém as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para indicações psiquiátricas foram similares. Qualquer um que leve em consideração a prescrição do valproato de sódio ou qualquer outro antiepiléptico deve levar em conta, o risco de comportamento ou pensamentos suicidas com o risco da doença não tratada. Epilepsia e muitas outras doenças para as quais os antiepilépticos são prescritos estão associadas com morbidade e um aumento no risco de comportamento e pensamentos suicidas. Caso o comportamento e os pensamentos suicidas surjam durante o tratamento, o prescritor deve considerar se o aparecimento destes sintomas em qualquer paciente pode estar relacionado à doença que está sendo tratada. Pacientes e responsáveis devem ser informados que os antiepilépticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento, ou o surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.
Interação com antibióticos carbapenêmicos: o uso concomitante de ácido valproico com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado.
Trombocitopenia: a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. 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, apresentaram pelo menos um valor de plaquetas ≤ 75 x 10^9/L. Aproximadamente metade desses pacientes tiveram o tratamento descontinuado, com retorno das contagens de plaquetas ao normal. Nos pacientes remanescentes, as contagens de plaquetas normalizaram-se mesmo com a continuação do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia pareceu aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥ 110mcg/mL (mulheres) ou ≥ 135mcg/mL (homens). O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.
Uso em pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo: Um estudo observacional retrospectivo sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco naqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam (ver seção de Gravidez).
O estudo não avaliou o risco de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças filhas de pais que pararam de usar valproato mais de 3 meses antes da concepção.
O paciente do sexo masculino deve ser orientado:
-Não doar esperma durante o tratamento e durante 3 meses após a interrupção do tratamento;
-Da necessidade de consultar o seu médico para discutir opções alternativas de tratamento, assim que planejar ter um filho e antes de interromper a contracepção;
-Que ele e a sua parceira devem contatar o seu médico para aconselhamento em caso de gravidez se ele tiver utilizado valproato nos 3 meses anteriores à concepção;
-O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.
O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.
Há necessidade de revisões regulares por parte do médico para avaliar se o valproato continua a ser o tratamento mais adequado para o paciente e discutir alternativas de tratamento adequadas com o paciente. Isto é particularmente importante se o paciente do sexo masculino estiver planejando conceber um filho e, neste caso, antes de interromper a contracepção.
Apesar das limitações do estudo, por precaução, o prescritor deve informar os doentes do sexo masculino deste risco potencial e considerar se o valproato continua a ser o tratamento mais adequado.
Os prescritores devem discutir com a paciente a necessidade de contracepção eficaz, inclusive para a parceira, durante o uso de valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento.
Hiperamonemia: foi relatada hiperamonemia em associação com a terapia com valproato de sódio e pode estar presente apesar dos testes de função hepática normais. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicada e vômito ou mudanças no status mental, a encefalopatia hiperamonêmica deve ser considerada e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia. 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 do 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 proteica, 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 ureia sanguínea, evacuação proteica;
3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem 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 ureia. 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 ureia e risco de hiperamonemia), deficiência na ingestão nutricional de carnitina, pacientes com menos de 10 anos de idade, uso concomitante de medicamentos conjugados com pivalato 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 forem 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 houver alternativa terapêutica adequada. Nesses pacientes, deve ser implementado monitoramento rigoroso para recorrência de hipocarnitinemia.
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. (veja também os itens 6. "Interações medicamentosas", 9. "Reações adversas" e 10. "Superdose").
Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: 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 ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e valproato de sódio pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis.
Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35ºC tem sido 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 concomitantes 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 desenvolverem 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 o respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a análise dos níveis de amônia no sangue.
Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a 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 rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.
Reações adversas cutâneas graves e Angioedema: reações adversas cutâneas graves (SCARs), também conhecida como síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), eritema multiforme e angioedema, foram relatadas em associação com o tratamento com ácido valproico / valproato. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto. Caso sejam observados sinais de SCAR ou angioedema, é necessária uma avaliação imediata e o tratamento deve ser interrompido se o diagnóstico de SCAR ou angioedema for confirmado.
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.
Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepilépticas, alguns pacientes ao invés 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 seu médico imediatamente.
Produtos contendo estrogênio: o valproato não reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais. (ver seção "6. Interações Medicamentosas").
Carcinogênese: Foram conduzidos estudos de dois anos de duração de carcinogenicidade em camundongos e ratos os 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 da superfície corporal). Foram observados fibrossarcomas em ratos machos e carcinoma hepatocelular e adenomas bronquíoloalveolares 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 aberrações 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 na cultura primária de hepatócitos de rato. O valproato não induziu aberrações cromossômicas na medula óssea de ratos ou efeitos letais dominantes em camundongos após administração oral. Na literatura, após exposição intraperitoneal ao valproato, foram relatados aumento da incidência de danos ao DNA e cromossomos (quebras de fita de DNA, aberrações 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 troca 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.
Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento: efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Em camundongos, ratos e coelhos, a exposição in utero ao valproato induziu a uma diminuição no peso fetal dose dependente, restrição do crescimento intrauterino e redução no comprimento da cabeça e nádega em comparação com animais não expostos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatadas em descendentes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição in utero a doses/exposições clinicamente relevantes de valproato. Em camundongos, mudanças comportamentais também foram observadas na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda in utero da primeira geração. A relevância dessas descobertas para humanos é desconhecida.
Alteração de fertilidade: em estudos de toxicidade sub-crônica/crônica anormalidade na espermatogênese ou degeneração/atrofia testicular e uma diminuição do peso dos testículos foram relatados em ratos e cães adultos após administração oral a partir de doses de 400mg/kg/dia e 150mg/kg/dia, respectivamente, e os níveis de doses em que não foram observados efeitos adversos relacionados a achados testiculares foram de 270mg/kg/dia em ratos adultos e 90mg/kg/dia em cães adultos. Em estudos de fertilidade em ratos, o valproato em doses de até 350mg/kg/dia alterou o desempenho reprodutivo masculino.
Em ratos juvenis, a diminuição do peso dos testículos só foi observada em doses superiores ao máximo tolerado (de 240mg/kg/dia por via intraperitoneal ou intravenosa) e sem nenhuma mudança histopatológica associada.
Nenhum efeito foi observado sobre os órgãos reprodutivos masculinos em doses toleradas (até 90mg/kg/dia). A relevância dos achados testiculares para a população pediátrica é desconhecida.
Efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatadas em filhotes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição in utero a doses / exposições de valproato clinicamente relevantes. Em ratos, mudanças comportamentais também foram observadas na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda no útero da primeira geração. A relevância desses achados para os seres humanos é desconhecida.
O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.
Amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato de sódio.
A administração de valproato de sódio pode afetar a fertilidade em homens. Nos poucos casos em que o valproato foi trocado / descontinuado ou a dose diária reduzida, a diminuição em potencial de fertilidade masculina foi relatada como reversível na maioria, mas não em todos os casos, e concepções bem-sucedidas também foram observadas.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso em idosos: não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) apresentavam idade superior a 65 anos. Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.
Sonolência em idosos: um estudo em pacientes idosos com demência revelou sonolência relacionada à droga e interrupção da sonolência. A dose inicial deve ser reduzida nesses pacientes e as reduções de dosagem ou a descontinuação devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva.
Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.
Uso pediátrico: a experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o valproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valproico não ligado e total desejados. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valproico. A interpretação das concentrações de ácido valproico em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, valproato de sódio só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes. Este grupo mais antigo de pacientes deve ser monitorado de perto durante o tratamento com valproato de sódio para o desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliações clínicas regulares e monitoramento do teste da função hepática.
A toxicologia básica e as manifestações patológicas do valproato de sódio em ratos no período neonatal (quatro dias de vida) e juvenil (14 dias de vida) são semelhantes àquelas observadas em ratos adultos jovens. Entretanto, foram observados achados adicionais, incluindo alterações renais em ratos juvenis e alterações renais e displasia retiniana em ratos recém-nascidos. Esses achados ocorreram com a dose de 240mg/kg/dia, uma dose aproximadamente equivalente à dose diária máxima recomendada em humanos na base de mg/m². Eles não foram encontrados com a dose de 90mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m².
Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o valproato de sódio tem um alto potencial teratogênico e crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico.
O médico deve assegurar que:
-As circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos;
-O potencial de gravidez seja avaliado para todas as pacientes do sexo feminino;
-A paciente entenda e reconheça os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino;
-A paciente entenda e reconheça o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas a valproato de sódio no útero.
-A paciente entenda a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade;
-A paciente seja aconselhada em relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com valproato de sódio;
-A paciente entenda a necessidade de revisões regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em epilepsia;
-A paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos;
-A paciente entenda os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato de sódio e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida;
-A paciente receba um guia do paciente.
Essas condições também devem ser avaliadas para mulheres que não são sexualmente ativas a não ser que o médico considere que existem razões convincentes que indiquem que não existe risco de gravidez.

Crianças e adolescentes do sexo feminino

-O médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informá-lo assim que a paciente utilizando valproato de sódio fique menstruada 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;
-O médico responsável também deve informá-los sobre o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas ao valproato de sódio no útero.
-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 de 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 efetivos 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 ao risco da não utilização de métodos contraceptivos efetivos. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos 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 aderência 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 revisar o tratamento pelo menos anualmente quando o valproato de sódio foi 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 engravide, 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 transição de tratamento não for possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto aos riscos 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 maternais 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.
Atenção: Contém o corante vermelho 40 que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

Teratogenicidade e efeitos de desenvolvimento da exposição feminina e masculina

Risco de exposição à gravidez relacionado ao valproato

Verificou-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 (concomitantemente com outros medicamentos antiepilépticos) em comparação com a população não exposta ao valproato de sódio.

Risco para filhos de pais tratados com valproato de sódio: um estudo observacional retrospectivo com registros médicos eletrônicos em 3 países nórdicos europeus sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças (de 0 a 11 anos de idade), nascidas de homens tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco naqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

O risco cumulativo ajustado de transtornos do neurodesenvolvimento variou entre 4,0% a 5,6% no grupo utilizando valproato comparado a variação de 2,3% a 3,2% do grupo de exposição à monoterapia composta de lamotrigina/levetiracetam.

A taxa de risco ajustada (HR) agrupada para transtornos do neurodesenvolvimento em geral obtida globalmente a partir da meta-análise dos conjuntos de dados foi de 1,50 (95% IC: 1,09, 2,07). Devido às limitações do estudo, não é possível determinar qual dos subtipos de transtornos do neurodesenvolvimento (transtorno 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 transtornos do neurodesenvolvimento.

Os dados do estudo em pacientes do sexo masculino apresentaram limitações, incluindo diferenças entre os grupos nas condições para os quais os medicamentos foram utilizados e nos tempos de acompanhamento. O estudo não investigou o risco em crianças nascidas de homens que pararam de usar valproato mais de 3 meses antes da concepção.

Os dados mostraram que cerca de 5 em cada 100 crianças tiveram uma alteração do desenvolvimento neurológico quando nasceram de pais tratados com valproato, em comparação com cerca de 3 em cada 100 quando nasceram de pais tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

O possível risco em crianças nascidas de homens tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção é inferior ao risco previamente confirmado em crianças nascidas de mulheres tratadas com valproato durante gravidez.

Opções terapêuticas alternativas e a necessidade de contracepção eficaz durante o uso de valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento devem ser discutidas regularmente com pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo (ver seção Advertências e Precauções).

Más formações congênitas 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 más formações congênitas. Isso é maior do que o risco de más formações na população em geral (cerca de 2-3%). O risco de más formações congênitas maiores em crianças após exposição uterina à politerapia de antiepiléptico incluindo valproato de sódio é maior do que com politerapia de antiepiléptico 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 exista risco não pode ser estabelecida baseada nos dados disponíveis. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

A exposição no útero ao valproato de sódio pode resultar em má formação ocular (incluindo coloboma, microftalmos) que foram reportados juntamente com outras más formações congênitas. Essa má 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) e/ou devido à toxicidade direta na função auditiva. Os casos descrevem surdez unilateral e bilateral ou deficiência auditiva. Monitoramento de sinais e sintomas de ototoxicidade é recomendado.

Transtornos de neurodesenvolvimento decorrentes da exposição no útero: dados disponíveis demonstraram 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 exista 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 predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Quando valproato de sódio é administrado em monoterapia, estudos em crianças em idade pré-escolar, expostas 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 em 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 transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral do 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.

Baixo peso ao nascer para a idade gestacional devido à exposição no útero: A exposição no útero ao valproato pode levar a um baixo peso ao nascer para a idade gestacional. Em estudos pré-clínicos, foi demonstrada uma redução do peso fetal relacionada à dose em animais expostos ao valproato no útero em comparação com animais não expostos. Estudos epidemiológicos relataram uma redução no peso médio ao nascer e maior risco de nascer com baixo peso ao nascer (<2.500 gramas) ou pequeno para a idade gestacional (definido como peso ao nascer abaixo do 10º percentil corrigido para a idade gestacional, estratificado por sexo) para crianças expostas ao valproato no útero em comparação com crianças não expostas ou expostas à lamotrigina. Os dados disponíveis em humanos não permitem concluir sobre um potencial efeito relacionado à dose.

Risco 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 e 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% a 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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, 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.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com ácido valproico e até 2 semanas após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis das glicuroniltransferases (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas maiores e concentrações mais altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepilépticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato, porque a oxidação mediada por microssomos do citocromo P450 é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparada à glicuronidação e beta-oxidação. Devido a essas alterações na depuração de valproato, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista seguinte fornece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos sobre a farmacocinética do valproato de sódio até o momento reportados.

Medicamentos com importante potencial de interação

-ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas (11 a 16mg/kg) a pacientes pediátricos (n=6) revelou um decréscimo na proteína ligada e uma inibição do metabolismo do valproato de sódio. A fração livre de valproato de sódio aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato de sódio, administrado como monoterapia. A via da β-oxidação consistindo de 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico, e 3-ceto ácido valproico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o valproato de sódio foi administrado sozinho, para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato de sódio e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

-antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significante na concentração sérica de valproato de sódio foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropeném) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As concentrações séricas de valproato de sódio devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de valproato de sódio caia significativamente ou haja piora no controle das crises.

-colestiramina: colestiramina pode levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de ácido valproico quando coadministrados.

-contraceptivos hormonais contendo estrogênio: contraceptivos hormonais contendo estrogênio podem aumentar o clearance do valproato o que pode diminuir a concentração de valproato e aumentar a frequência de crises epilépticas. Recomenda-se que os médicos monitorem os níveis séricos de valproato e sua resposta clínica quando houver introdução ou retirada de medicamentos contendo estrogênio, preferencialmente durante os intervalos do ciclo de contraceptivos hormonais (ver seção "5. Advertências e Precauções").

-felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de 1.200mg/dia de felbamato com valproato de sódio em pacientes com epilepsia (n=10) revelou um aumento no pico de concentração média de valproato de 35% (de 86 a 115mcg/mL) comparado com a administração isolada de valproato de sódio. O aumento da dose de felbamato para 2.400mg/dia aumentou o pico de concentração média do valproato para 133mcg/mL (aumento adicional de 16%). Uma diminuição na dosagem de valproato de sódio pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.

-dipirona: pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar na eficácia clínica do valproato potencialmente diminuída. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle da convulsão ou controle do humor) e considerar monitoramento dos níveis séricos de valproato conforme apropriado.

-metotrexato: alguns relatos de casos descrevem uma diminuição significativa dos níveis séricos de valproato após a administração de metotrexato, com ocorrência de convulsões. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle de convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato conforme apropriado.

-inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir e ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de ácido valproico quando coadministrados.

-rifampicina: um estudo de coadministração de dose única de ácido valproico (7mg/kg), 36 horas após uso diário de rifampicina (600mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de ácido valproico oral. Neste caso, a dose de ácido valproico deve ser ajustada, quando necessário.

-medicamentos conjugados com pivalato: administração concomitante de medicamentos conjugados com pivalato e valproato que diminuem os níveis de carnitina (como cefditoreno pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam e pivampicilina) podem desencadear a ocorrência de hipocarnitinemia (ver item 5. "Advertências e precauções"). Administração concomitante destes medicamentos com valproato não é recomendada. Pacientes nos quais a coadministração não pode ser evitada devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de hipocarnitinemia.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

-antiácidos: um estudo envolvendo a coadministração de 500mg de valproato de sódio com antiácidos comumente usados (ex: hidróxidos de magnésio e alumínio em doses de 160mEq) não revelou efeito na extensão da absorção do valproato.

-clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de 100 a 300mg/dia de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo valproato de sódio (200mg, duas vezes ao dia) revelou um aumento de 15% dos níveis plasmáticos do valproato.

-haloperidol: um estudo envolvendo a administração de 6 a 10mg/dia de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo valproato de sódio (200mg, duas vezes ao dia) não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de valproato.

-cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos: o valproato de sódio é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidrase e glucuroniltransferase. 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 uma vez que novas interações são continuamente relatadas.

Medicamentos com importante potencial de interação

-amitriptilina/nortriptilina: 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 que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato de sódio e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis de 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): os 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.

-clonazepam: o uso concomitante de valproato de sódio e de clonazepam 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.

-etossuximida: o valproato de sódio inibe o metabolismo de etossuximida. A administração de uma dose única de etossuximida 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 etossuximida e um decréscimo de 15% na sua depuração total quando comparado a etossuximida administrada como monoterapia. Pacientes recebendo valproato e etossuximida, 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.

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

-fenitoína: 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 valproico podem aumentar caso haja uso concomitante entre fenitoína ou fenobarbital. Portanto, pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hiperamonemia.

-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.

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

-tolbutamida: em experimentos in vitro, a fração livre de tolbutamida foi aumentada de 20% para 50% quando adicionada em amostras plasmáticas de pacientes tratados com valproato de sódio. A relevância clínica desse fato é desconhecida.

-canabidiol: em pacientes de todas as idades que recebem concomitantemente valproato e canabidiol com doses 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 canabidiol 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 canabidiol e redução de doses ou descontinuação devem ser consideradas em caso de anomalias 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 esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonemíaca. A administração concomitante de topiramato com valproato de sódio também foi associada com hipotermia em pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com relatado início de hipotermia.

-varfarina: em um estudo in vitro, o valproato aumentou a fração não ligada de varfarina em até 32,6%. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes para monitorização de coagulação deverão ser realizados se o tratamento com valproato de sódio for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.

-zidovudina: em 6 pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina (100mg a cada 8 horas) diminuiu em 38% após a administração de valproato de sódio (250 ou 500mg a cada 8 horas); a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.

-quetiapina: a coadministração de valproato de sódio e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.

-clozapina: o tratamento concomitante com clozapina e valproato de sódio pode aumentar o risco de neutropenia. Quando essa associação for necessária, é recomendado monitoramento cuidadoso desse paciente.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

-paracetamol: o valproato de sódio não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando administrado concomitantemente à três pacientes com epilepsia.

-lítio: a coadministração de valproato de sódio (500mg duas vezes ao dia) e lítio (300mg três vezes ao dia) a voluntários sadios do sexo masculino (n=16) não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.

-lorazepam: a administração de lorazepam (1mg, duas vezes ao dia) concomitante com valproato de sódio (500mg, duas vezes ao dia) em voluntários homens sadios (n=9) foi acompanhada por uma diminuição de 17% na depuração plasmática do lorazepam.

-olanzapina: o valproato de sódio pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.

-rufinamida: o valproato de sódio pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de valproato de sódio. Deve-se monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

Exame laboratorial: o valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrintestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação paulatina da dose 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 aroma e sabor de cereja.

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 pelas 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 afetadas.

Os pacientes devem iniciar a terapia na monoterapia, conversão 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.

Conversão para monoterapia: a dose do 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 altamente variável e os pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

Tratamento adjuvante: se a dose total diária exceder 250mg, ela 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 com outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepilépticos concomitantes durante a fase inicial do 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 exceder 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 do fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas.

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de valproato de sódio 15mg/kg/dia:

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Número de medidas de 5mL de xarope		
		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 - 59,9	750	1	1	1
60 - 74,9	1.000	1	1	2
75 - 89,9	1.250	2	1	2

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepilépticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epiléptico, seguido de má oxigenação cerebral e risco à vida. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso ao paciente devido às características da doença para a 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. A melhor 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 hemodiálise. O ácido valproico é dialisável (ver item 3. "Características Farmacológicas"). A dose deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico do paciente.

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

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥ 110mcg/mL (mulheres) ou ≥ 135mcg/mL (homens). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
≥ 1/10 (≥ 10%)	muito comum
≥ 1/100 e < 1/10 (≥ 1% e < 10%)	comum (frequente)
≥ 1/1.000 e < 1/100 (≥ 0,1% e < 1%)	incomum (infrequente)
≥ 1/10.000 e < 1/1.000 (≥ 0,01% e < 0,1%)	rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara
Não pode ser estimada	desconhecida

Sistemas	Frequência	Reação adversa
Alterações congênitas, hereditárias e genéticas	Más formações congênitas e distúrbios de desenvolvimento – ver item 5. "Advertências e Precauções".	
	Desconhecida	Porfiria aguda
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia, trombocitopenia púrpura
	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplástica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia, inibição da agregação plaquetária
Investigações	Comum	Aumento de peso, perda de peso
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase[1], aumento do aspartato aminotransferase, aumento creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo[1], aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga, anormalidade de testes de função do fígado[1], aumento de iodo ligado à proteína, diminuição da contagem de glóbulos brancos
	Desconhecida	Forma adquirida ou pseudo-anomalia de Pelger-Huët [14], Aumento de bilirrubina sérica[1], diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide
Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência, tremor
	Comum	Morfologia Pelger-Huet adquirida[13], amnesia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia[2], hipercinesia, hiperreflexia hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão[3], estupor, discinesia tardia, alteração na visão
	Desconhecida	Asteríxis, atrofia cerebelar[4], atrofia cerebral[4], desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkisonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas, sedação[5]
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido
	Incomum	Surdez[6], distúrbio auditivo, hiperacusia, vertigem
	Desconhecida	Dor de ouvido
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia, epistaxe
	Desconhecida	Efusão pleural
Alteração gastrointestinal	Muito comum	Náusea[7]
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia[7], flatulência, vômitos[7]
	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite[8], tenesmo retal, hipersecreção salivar
	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofia gengivais, aumento da glândula parótida
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematúria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária
	Desconhecida	Enurese, síndrome Fanconi[9], falência renal, nefrite do túbulo-intersticial
Alteração nos tecidos e pele	Comum	Alopecia[10], equimose, prurido, rash cutâneo
	Incomum	Acne, angioedema, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias, seborreia
	Desconhecida	Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (Síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, hiperpigmentação, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica
Alteração nos tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum	Espasmo muscular, convulsão muscular, fraqueza muscular
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico
Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo[11], hipotireoidismo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético
Alteração do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite, aumento do apetite
	Incomum	Hipercalemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteinemia
	Desconhecida	Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, hipocarnitinemia (ver itens 4. "Contraindicações" e 5. "Advertências e precauções"), resistência à insulina, obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele
	Desconhecida	Síndrome mielodisplástica
Desordens vasculares	Incomum	Hipotensão ortostática, palidez, desordem vascular periferal, vasodilatação
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum	Astenia
	Comum	Alteração na marcha, edema periférico
	Incomum	Dor no peito, edema facial, pirexia
	Desconhecida	Hipotermia
Alteração hepatobiliar	Desconhecida	Hepatotoxicidade
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Incomum	Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia, hemorragia vaginal
	Desconhecida	Aumento das mamas, galactorréia, infertilidade masculina[12], menstruação irregular, ovário policístico
Alteração psiquiátrica	Comum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal
	Incomum	Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade, transtorno de personalidade
	Desconhecida	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de aprendizagem, transtorno psicótico
Alteração cardíaca	Incomum	Bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia, diplopia
	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose, fotofobia, deficiência visual
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade
Infecção e infestações	Comum	Infecção
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite, sinusite
	Desconhecida	Otite média, pneumonia, infecção do trato urinário
Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão

[1] Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.

[2] Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com valproato de sódio sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.

[3] Considerar crises graves e verificar item 5. Advertências e Precauções.

[4] Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.

[5] Observado que pacientes recebendo somente valproato de sódio, mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepilépticos.

[6] Reversíveis ou irreversíveis.

[7] Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.

[8] Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.

[9] Observada primariamente em crianças.

[10] Reversíveis.

[11] Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrógeno.

[12] Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de esperma, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.

[13] Casos isolados de morfologia adquirida de Pelger-Huet.

Reconhecer isso é crucial para a descontinuação dos valproatos, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.

[14] Casos isolados de anomalia adquirida de Pelger-Huet. Reconhecer isso é crucial para a descontinuação do ácido valproico / valproato, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.

População pediátrica: o perfil de segurança do valproato na população pediátrica é comparável ao dos adultos, mas alguns efeitos adversos as reações são mais graves ou observadas principalmente na população pediátrica. Existe um risco particular de lesão hepática grave em bebês e crianças pequenas, especialmente com idade inferior a três anos. Crianças pequenas também estão em risco particular de pancreatite. Esses riscos diminuem com o aumento da idade (consulte a Seção 5).

Transtornos psiquiátricos, como agressão, agitação, perturbação da atenção, comportamento anormal, hiperatividade psicomotora e distúrbio de aprendizagem são observados principalmente na população pediátrica.

Notificação de suspeitas de reações adversas: notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos a todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da vigilância sanitária.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses de valproato de sódio acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes têm se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2.120mcg/mL. A presença de teor de sódio nas formulações de valproato de sódio pode resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.

Em caso de superdosagem de valproato resultando em hiperamonemia, a carnitina pode ser administrada por via intravenosa para tentar normalizar os níveis de amônia.

Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada à proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato de sódio, deve ser usada com cautela.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro nº 1.0370.0465
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

Registrado e produzido por:
LABORATÓRIO TEUTO
BRASILEIRO S/A.
CNPJ - 17.159.229/0001-76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA
CEP 75132-140 - Anápolis - GO

SAC | 0800 62 18 001
teuto.com.br

USO SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA

PROIBIDA A VENDA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 29/10/2025.

CL 1767 - 80/20

407413/36