

VALPAKINE®

(valproato de sódio)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Solução Oral

200 mg/mL

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA. Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

VALPAKINE®
valproato de sódio

APRESENTAÇÃO
Solução oral (200 mg/mL): frasco com 40 mL.

USO ORAL. USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
VALPAKINE 200 mg/mL
Cada mL da solução oral contém 200 mg de valproato de sódio.
Excipientes: ureia, hidróxido de sódio, água purificada.

1. INDICAÇÕES

VALPAKINE é indicado no tratamento das epilepsias generalizadas ou parciais.
Generalizadas primárias: pequeno mal, grande mal, epilepsias mioclônicas.
Generalizadas secundárias: West, Lennox-Gastaut.
Parciais: de sintomatologia simples e/ou complexa (formas psicossensoriais, psicomotoras), bem como as epilepsias parciais benignas.
Formas mistas: VALPAKINE também é indicado nos distúrbios do comportamento ligados à epilepsia e no tratamento das convulsões febris na infância, em casos de alto risco e que já tenham apresentado convulsões.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

1. Crises de ausência simples ou complexas

Adulto e pediátrico acima de 10 anos

Adulto:

O ácido valproico é indicado como terapia isolada e adjuvante no tratamento de crises de ausência simples ou complexas. Resultados de diversos estudos clínicos demonstraram que o valproato de sódio é eficaz em pacientes com crises de ausência (crises pequeno mal) com taxas de resposta alcançando 100% (Rimmer & Richens, 1985g). Resultados de 29 estudos envolvendo 354 pacientes indicaram que há pelo menos 75% de redução na frequência de crises, em aproximadamente 66% dos pacientes tratados. Apenas 45 (13%) pacientes não apresentaram qualquer melhora significativa nesta análise (Pinder et al, 1977e). A terapia combinada com ácido valproico e etossuximida foi bem sucedida no tratamento de crises de ausência, em 5 pacientes os quais foram refratários a um ou outro medicamento isolado (Rowan et al, 1983).

Pediátrico:

A monoterapia de ácido valproico foi relatada como eficaz no tratamento de epilepsia ausente, em 6 de 7 crianças. O sétimo paciente também respondeu quando clonazepam foi adicionado ao ácido valproico. Anteriormente à terapia, 3 pacientes haviam sido insatisfatoriamente tratados com etossuximida isolada ou em combinação com carbamazepina. Ácido valproico foi administrado em doses de 10 a 15 miligramas/quilogramas/dia, por 7 dias, seguido de 20 a 25 miligramas/quilogramas/dia por mais 14 dias; a dose foi posteriormente ajustada com base na resposta da crise (níveis plasmáticos máximos de 700 micromoles/Litro). Das 6 crianças respondendo à monoterapia, 4 apresentaram EEG completamente normalizados, e as outras 2 apresentaram uma redução de 95% nas descargas epiléticas. Nesses pacientes, um nível sérico de ácido valproico de 440 a 660 micromoles/Litro foi necessário para alcançar pelo menos 50% de redução de crises (Braathen et al, 1988). Sugere-se que ácido valproico é uma alternativa razoável para crianças com crise de ausência.

2. Crises parciais complexas

Adulto e pediátrico acima de 10 anos

Em um estudo comparativo de dose de monoterapia com valproato em 265 pacientes convertidos de outros antiepiléticos, não houve mudança ou houve uma redução de 54% nas taxas de crise parcial complexa, e de 64% dos pacientes com dose alta e dose baixa de monoterapia com valproato. Pacientes que apresentaram 2 ou mais CPS por 4

semanas, apesar das doses adequadas de carbamazepina, fenobarbital, primidona, ou monoterapia com fenitoína foram randomizados para receber monoterapia de valproato de dose baixa (concentração média de 71 microgramas/mililitros [mcg/mL]; n= 134) ou de dose alta (concentração média de 123 mcg/mL; n= 131). Seguindo um período de transição de 2 semanas na conversão para valproato, em 8 semanas os resultados demonstraram uma grande diminuição das crises no grupo de dose alta (13,2 crises no período basal para 10,7) em comparação com o grupo de dose baixa (14,2 crises no período basal para 13,8) (p menor de 0,05). Deve-se notar que não houve grupo de controle nesse estudo, e menos de 50% dos pacientes foram completamente randomizados no estudo (Prod Info DEPAKENE(R) oral capsules, oral syrup, 2006).

Em um estudo clínico duplo-cego, de resposta-concentração usando ácido valproico como monoterapia, ácido valproico de alta concentração (nível da meta de 80 a 150 microgramas/mililitros) reduziu a frequência das crises parciais complexas (p = 0,001) e crises tônico-clônicas generalizadas secundárias (p = 0,018) melhor do que aquelas designadas a concentrações baixas de ácido valproico (meta de 25 a 50 microgramas/mililitros). Pacientes participantes apresentaram epilepsia parcial e histórico de pelo menos 2 crises parciais complexas por mês com ou sem crises tônico-clônicas generalizadas secundárias, mantendo-se em um nível terapêutico de outro medicamento antiepilético. Eles foram randomizados para receber concentração alta de ácido valproico (n = 96) ou concentração baixa de ácido valproico (n = 47), com um período de 8 semanas de ajustes de dose (o ácido valproico foi iniciado e o outro medicamento diminuído) seguido por um período de 16 semanas para manutenção de dose. Comparado ao período basal, houve uma média de 30% de redução das crises parciais complexas em pacientes no grupo de concentração alta, e 19% de aumento para aqueles no grupo de concentração baixa. A redução média de crises tônico-clônicas generalizadas secundárias foi de 70% em pacientes no grupo de concentração baixa, em comparação a 22% de aumento no grupo de concentração baixa. Os autores concluíram que o ácido valproico é eficaz como monoterapia no início de crises parciais e que deve ser considerado primeira linha (Beydoun et al, 1997e).

Terapia Adjuntiva

Em um estudo placebo-controlado com terapia de 16 semanas de 144 pacientes com crises parciais complexas (CPC), o uso de valproato como terapia adjuvante foi mais eficaz na redução da incidência de crises, em comparação com placebo. Pacientes que apresentaram 8 ou mais CPC por 8 semanas, apesar dos níveis de monoterapia com carbamazepina e fenitoína foram randomizados para adicionar terapia com valproato (n = 75) ou placebo (n = 69). Em 16 semanas, os resultados demonstraram uma redução, de 16 do período basal, para 8,9 crises no grupo valproato, em comparação a 14,5 para 11,5 crises, do período basal (p menor ou igual a 0,05), no grupo placebo. Na comparação entre valproato e placebo, 45% versus 23% dos pacientes apresentaram pelo menos 50% de redução na taxa de CPS, respectivamente (Prod Info DEPAKENE(R) oral capsules, oral syrup, 2006).

Foi adicionado regime medicamentoso de ácido valproico em 52 pacientes com dano cerebral (deficiência mental) com crises intratáveis. Houve uma melhora clínica em 66% deles. O ácido valproico reduziu significativamente a frequência de crises tônico-clônicas generalizadas, crises mioclônicas generalizadas, e crises de ausência e atônicas. Houve uma correlação significativa entre melhora clínica e redução da atividade paroxística no EEG (Chayasirisobhon & Russell, 1983).

3. Epilepsia mioclônica

Adulto e pediátrico acima de 10 anos

Pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (JME) foram tratados com sucesso, com doses abaixo do normal de ácido valproico, e após um período de 2 anos livre de crises, ainda puderam manter-se com doses baixas. Setenta e seis pacientes na Índia foram inicialmente tratados com valproato de sódio 15 miligramas/quilogramas/dia (mg/Kg/dia). Aqueles que eram controlados naquela dose continuaram com a mesma dose. As doses foram aumentadas para 20 a 40 mg/Kg/dia para aqueles que não controlados. Um segundo medicamento foi adicionado para aqueles que não eram controlados a 40 mg/Kg/dia. Sessenta e três por cento dos pacientes eram controlados a uma dose de 15 mg/Kg/dia, 25% a 20 mg/Kg/dia, 4% a 40 mg/Kg/dia, e 8% necessitaram de adição de um segundo medicamento. Após um período de 2 anos livre de crises, 22% puderam ser mantidos com 3 a 5 mg/Kg/dia, 33% com 6 a 8 mg/Kg/dia, e 42% necessitaram de mais de 9 mg/Kg/dia (Panagariya et al, 2001).

4. Espasmos infantis (síndrome de West)

Uso pediátrico

Eficaz em espasmos infantis (40% dos pacientes) (Siemes et al, 1988a)

Monoterapia com ácido valproico foi eficaz no tratamento de espasmo infantil em um estudo prospectivo envolvendo 22 crianças de idade entre 4 e 11 meses (Siemes et al, 1988a). O ácido valproico (assim como o valproato de sódio) foi inicialmente administrado com doses orais de 15 mg/kg/dia; essa dose era aumentada em 10 mg/kg a cada dois dias, até

que as crises cessassem ou até que uma dose máxima de 100 mg/kg/dia fosse atingida. Se as crises não fossem controladas ou reduzidas após 4 a 6 semanas, dexametasona oral 0,4 a 0,5 mg/Kg/dia era adicionada ao regime. As doses de valproato de sódio variaram de 40 a 100 mg/kg/dia (média de 74). O controle total das crises foi alcançado em 14 dos 22 pacientes, entre 3 meses após o iniciar valproato; após 6 a 12 meses, 73% dos pacientes estavam livres de crises com monoterapia, e em 18 a 24 meses, 88% das crianças permaneceram livres de crises convulsivas. Desenvolvimento neuropsicomotor após 1 e 2 anos de tratamento demonstrou que deficiência mental grave e muito grave, em aproximadamente 40% das crianças, com deficiência moderada em 25% e deficiência leve ou nenhuma em aproximadamente 35%.

5. Convulsões febris

Uso pediátrico

O ácido valproico tem sido tão eficaz quanto fenobarbital na profilaxia de convulsões febris, com baixo nível de toxicidade (Herranz et al, 1984c; Lee & Melchior, 1981a; Wallace & Aldridge-Smith, 1980).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

VALPAKINE contém valproato de sódio, um medicamento antiepilético que age essencialmente no sistema nervoso central. O valproato de sódio atua em diferentes tipos de crises convulsivas no animal, e epiléticas no homem. Os estudos experimentais e clínicos com o valproato de sódio sugerem dois tipos de ação anticonvulsivante: o primeiro é um efeito farmacológico direto ligado às concentrações de valproato no plasma e no cérebro, o segundo é aparentemente indireto e está relacionado com os metabólitos do valproato de sódio persistentes no cérebro, ou com as modificações dos neurotransmissores, ou com os efeitos diretos na membrana neuronal. A hipótese mais aceita é a da regulação do ácido gama-aminobutírico (GABA), cujos níveis aumentam após a administração do valproato de sódio. O valproato de sódio diminui a duração das fases intermediárias do sono, com aumento concomitante do sono lento.

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade

A biodisponibilidade sanguínea do valproato de sódio após administração oral é 90-100%. O volume de distribuição é limitado essencialmente ao sangue e aos líquidos extracelulares de troca rápida. O valproato de sódio se difunde no líquido cefalorraqueano e no cérebro. A meia-vida é de 8-20 horas. É geralmente mais curta em crianças e prolongada em casos de insuficiência renal. A eficácia terapêutica pressupõe uma concentração sérica mínima de 40 a 50 mg/L, com limites entre 40 e 100 mg/L. Quando o nível sérico ultrapassar 200 mg/L deve-se reduzir a dose. A concentração plasmática de equilíbrio é atingida rapidamente (3 a 4 dias).

Distribuição

A fixação proteica do valproato de sódio é acentuada, sendo dose-dependente e saturável. 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, o ácido acetilsalicílico).

Metabolismo

O valproato é metabolizado quase que totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como um conjugado da glicuronida. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina.

Eliminação

Sua excreção é essencialmente urinária, após metabolização por glicuro-conjugação e beta-oxidação. A molécula de valproato de sódio é dialisável, mas a hemodiálise elimina apenas a fração livre do ácido valproico sanguíneo (aproximadamente 10%).

Contrariamente à maior parte dos antiepiléticos, o valproato de sódio não acelera sua própria metabolização, nem a de outras substâncias como os estroprogestágenos. Essa propriedade caracteriza a ausência do efeito indutor enzimático envolvendo o citocromo P 450.

4. CONTRAINDICAÇÕES

VALPAKINE é contraindicado nos casos de:

- Hepatite aguda ou crônica;

- Antecedente pessoal ou familiar de hepatite severa, especialmente medicamentosa;
- Hipersensibilidade ao valproato de sódio;
- Porfiria hepática;
- Doença mitocondrial causada por mutações no gene nuclear que codifica a enzima mitocondrial polimerase γ (POLG, por exemplo, síndrome Alpers-Huttenlocher) e em crianças menores de dois anos de idade com suspeita de ter um distúrbio relacionado com POLG (vide “Advertências e Precauções”);
- Distúrbio conhecido do ciclo da ureia (vide “Advertências e Precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Lesões hepáticas severas

- Condições de ocorrência:

Lesões severas no fígado que, às vezes, podem ser fatais, foram excepcionalmente relatadas.

A experiência demonstra que, especialmente em casos de terapia anticonvulsivante múltipla, neonatos e crianças com menos de 3 anos de idade com epilepsia grave, principalmente epilepsia associada a lesões cerebrais, retardo mental e/ou doença metabólica congênita ou degenerativa, possuem maior risco de lesões hepáticas severas. A partir de 3 anos de idade, a incidência diminui de forma significativa, progressivamente com a idade.

Na grande maioria dos casos, esses comprometimentos hepáticos foram observados durante os 6 primeiros meses de tratamento.

- Sinais sugestivos:

O diagnóstico precoce de dano hepático ou pancreático baseia-se principalmente nos sintomas clínicos.

Particularmente convém considerar (especialmente nos pacientes que apresentam risco), dois tipos de manifestações que podem preceder a icterícia:

- Sintomas não específicos, geralmente de aparecimento súbito, como astenia, anorexia, letargia, sonolência, são geralmente acompanhados de vômitos repetidos e dores abdominais.
- Em pacientes com epilepsia, recorrência de crises epiléticas.

É recomendável informar ao paciente (ou à família, caso se trate de uma criança) que o aparecimento desses sinais deve motivar a consulta médica imediata. Esta incluirá além do exame clínico, a execução imediata de uma avaliação laboratorial da função hepática.

- Detecção:

Antes do início e durante os primeiros 6 meses de tratamento, o acompanhamento da função hepática deverá ser feito periodicamente. Entre os exames clássicos, os testes que refletem a síntese proteica, principalmente a taxa de protrombina, são os mais importantes. A confirmação de uma taxa de protrombina anormalmente baixa, sobretudo se acompanhada de outras anomalias biológicas (diminuição significativa do fibrinogênio e dos outros fatores de coagulação, aumento da bilirrubina e das transaminases), requer a interrupção do tratamento com VALPAKINE, assim como o uso concomitante de derivados salicilados que utilizam a mesma via metabólica.

Pancreatite

Pancreatite severa, que pode ser fatal, foi raramente reportada. As crianças possuem um risco particular que diminui com o aumento da idade. Crises epiléticas severas, problemas neurológicos ou terapia anticonvulsivante podem ser fatores de risco. Disfunções hepáticas com pancreatite aumentam o risco de consequências fatais.

Pacientes com dor abdominal aguda devem procurar imediatamente avaliação médica. Em caso de pancreatite diagnosticada, VALPAKINE deve ser descontinuado.

Mulheres em idade fértil

VALPAKINE não deve ser utilizado em crianças e adolescentes do sexo feminino, em mulheres em idade fértil e gestantes a menos que tratamentos alternativos tenham sido ineficazes ou não tolerados, em razão de seu potencial teratogênico alto e risco de distúrbios do desenvolvimento em crianças expostas ao valproato no útero. O benefício e risco devem ser cuidadosamente reconsiderados nas consultas de acompanhamento do tratamento, na puberdade e, com urgência, quando uma mulher em idade fértil tratada com VALPAKINE planejar uma gravidez ou caso fique grávida. As mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e serem informadas sobre os riscos associados com o uso de VALPAKINE durante a gravidez.

O médico deve garantir que o paciente tenha recebido informações completas sobre os riscos.

Especificamente, o médico deve garantir que a paciente compreenda:

- A natureza e a magnitude dos riscos da exposição durante a gravidez, em particular os riscos teratogênicos e os riscos de distúrbios do desenvolvimento.
- A necessidade de utilizar métodos contraceptivos eficazes.
- A necessidade de reavaliação periódica do tratamento.
- A necessidade de consultar imediatamente o médico caso esteja pensando em engravidar ou se houver uma possibilidade de gravidez.

Em mulheres que planejam engravidar todos os esforços devem ser feitos para mudar para um tratamento alternativo adequado antes da concepção, se possível. A terapia com valproato somente deverá ser continuada depois de uma reavaliação dos benefícios e riscos do tratamento com valproato para o paciente por um médico com experiência no controle da epilepsia.

Comportamentos e intenções suicidas

Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepiléticos em várias indicações. A meta análise de estudos randomizados placebo-controlados de fármacos antiepiléticos demonstrou um pequeno aumento no risco de comportamento e intenção suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido.

Portanto, os pacientes que apresentam sinais de comportamentos ou intenções suicidas devem ser monitorados, e tratamento apropriado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

Agentes carbapenêmicos

O uso concomitante de valproato de sódio e agentes carbapenêmicos não é recomendado (vide “Interações Medicamentosas”).

Pacientes com doença mitocondrial conhecida ou suspeita

O valproato pode desencadear ou agravar sinais clínicos de doenças mitocondriais subjacentes causadas por mutações do DNA mitocondrial, bem como o gene nuclear codificado POLG. Em particular, insuficiência hepática aguda e as mortes relacionadas com o fígado têm sido associados ao tratamento com valproato numa taxa mais elevada em pacientes com síndromes neurometabólicas hereditárias causadas por mutações no gene da enzima mitocondrial polimerase γ (POLG; por exemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher).

Distúrbios relacionados ao POLG devem ser investigados em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos deste distúrbio, incluindo, mas não limitado a encefalopatia sem explicação, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado epilético, atrasos de desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia axonal sensitivo-motora, ataxia cerebelar (miopatia), oftalmoplegia, ou enxaqueca complicada com aura occipital. Teste de mutação POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para a avaliação diagnóstica de tais distúrbios (vide “Contraindicações”).

PRECAUÇÕES

Antes do início e durante os primeiros 6 meses de tratamento, o acompanhamento da função hepática deverá ser feito periodicamente, principalmente em pacientes com risco (vide “Contraindicações”). Deve-se assinalar que, como ocorre com a maior parte dos antiepiléticos, pode surgir no início do tratamento uma leve elevação, isolada e transitória, das transaminases. Nesse caso, recomenda-se realizar uma avaliação biológica mais completa (incluindo taxa de protrombina), ajustar eventualmente a dose e repetir os controles em função da evolução dos parâmetros, se necessário. Aconselha-se efetuar exame hematológico (contagem de células sanguíneas, inclusive plaquetas, tempo de sangramento e tempo de coagulação) antes de iniciar o tratamento, antes de qualquer cirurgia e na ocorrência de hematoma ou hemorragia espontânea (vide “Reações Adversas”).

Embora manifestações imunológicas só tenham sido notadas excepcionalmente, deve-se avaliar a relação risco/benefício em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Quando existir a suspeita de deficiência enzimática no ciclo da ureia, investigações metabólicas devem ser executadas antes do tratamento por causa do risco de hiperamonemia com valproato (vide “Contraindicações”).

Pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ganho de peso no início da terapia, já que ganho de peso é um fator de risco para a síndrome do ovário policístico e estratégias apropriadas devem ser adotadas para minimizar esse risco (vide “Reações Adversas”).

Alterações no ciclo menstrual também devem ser monitoradas.

Pacientes com deficiência basal de carnitina palmitoil transferase (CPT) tipo II devem ser advertidos sobre o risco maior de rabdomiólise quando estiverem em tratamento com valproato.

A ingestão de álcool não é recomendada durante o tratamento com valproato de sódio.

Gravidez

- Risco ligado às crises epiléticas.

Durante a gravidez, convulsões tônico-clônicas e estado epilético com hipóxia, são um potencial de risco de morte da mãe ou do bebê.

- Riscos ligados ao valproato de sódio:

Em animais: A experimentação demonstrou efeito teratogênico em camundongos, ratos e coelhos.

Malformações congênitas:

Em humanos: Dados disponíveis sugerem um aumento na incidência de malformações (maiores ou menores) incluindo, em particular, defeitos do tubo neural, defeitos crânio-faciais malformação dos membros, malformação cardiovascular, hipospádia e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas corporais em descendentes de mães com epilepsia tratadas com valproato, quando comparadas à incidência para outras drogas antiepiléticas. Dados de meta-análise (incluindo registros e estudos cohort) têm mostrado uma incidência de mal formação congênita em descendentes de mães epiléticas expostas à monoterapia com valproato durante a gravidez de 10,73% (95% CI: 8,16 – 13,29). Este risco de malformações maiores é maior do que para a população geral, para os quais o risco é de cerca de 2-3%. O risco é dependente da dose, mas uma dose limiar menor, que não ofereça risco, não pode ser estabelecida.

Transtornos de desenvolvimento

Os dados mostraram que a exposição ao valproato no útero pode ter efeitos adversos sobre o desenvolvimento mental e físico das crianças expostas. O risco parece ser dependente da dose, mas uma dose limiar menor, que não ofereça risco, não pode ser estabelecida com base nos dados disponíveis. O período gestacional exato de risco para estes efeitos é incerto e a possibilidade de um risco ao longo de toda a gravidez não pode ser excluída.

Estudos em crianças com idade pré-escolar expostas ao valproato no útero mostram que até 30-40% apresentaram atrasos no início do desenvolvimento, tais como falar e andar mais tarde, habilidades intelectuais mais baixas, competência linguística pobre (falar e entender) e problemas de memória.

O quociente de inteligência (QI) medido em crianças em idade escolar (de 6 anos), com uma história de exposição ao valproato no útero foi em média de 7-10 pontos mais baixo do que as crianças expostas a outros antiepiléticos. Embora a função dos fatores de confusão não possa ser excluída, existem evidências em crianças expostas ao valproato de que o risco de comprometimento intelectual pode ser independente do QI materno.

Há dados limitados sobre os resultados a longo prazo.

Há dados que mostram que crianças expostas ao valproato no útero estão em maior risco de transtorno do espectro autista (estimado risco maior de 3 a 5 vezes), incluindo autismo infantil.

Dados limitados sugerem que as crianças expostas ao valproato no útero podem ser mais propensas a desenvolver sintomas de déficit de atenção / hiperatividade (TDAH).

Tanto a monoterapia como a politerapia com o valproato são associadas à gravidez anormal. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética incluindo valproato é associada a um maior risco de gravidez anormal que a monoterapia com valproato.

Em vista dos dados relativos à gravidez, as seguintes recomendações devem ser consideradas:

- Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil, a menos que seja estritamente necessário (ex.: situações onde outros tratamentos são ineficazes ou não tolerados). Esta avaliação deve ser realizada antes da primeira prescrição de VALPAKINE, ou quando uma mulher em idade fértil sob tratamento com VALPAKINE planeja engravidar. Mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento.

- Mulheres em idade fértil devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do tratamento com valproato durante a gravidez.

- Se a gravidez é programada, ou se a mulher engravidar durante o tratamento, o uso do valproato de sódio deve ser reavaliado qualquer que seja sua indicação:

- Em epilepsia, a terapia com valproato não deve ser descontinuada sem a reavaliação dos riscos-benefícios. Se, após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios, o tratamento não for interrompido durante a gravidez, convém administrar a dose diária mínima eficaz dividida em diversas tomadas. O uso de uma formulação de liberação prolongada é mais indicado.
- Adicionalmente, se necessário, deve-se administrar suplemento de folato antes da gravidez e na dose pertinente (5 mg/dia) para diminuir o risco de anomalias do tubo neural. Entretanto, a evidência disponível não sugere que isto previna os defeitos congênitos ou malformações devido à exposição ao valproato.
- Um acompanhamento pré-natal especializado deve ser instituído para registrar o eventual aparecimento de anomalias do tubo neural ou outras malformações.

- Risco no neonato:

Casos excepcionais de síndrome hemorrágica foram relatados em neonatos cujas mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica relatada está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou diminuição de outros fatores da coagulação; afibrinogenemia também tem sido reportada e pode ser fatal. De qualquer forma, esta síndrome deve ser distinguida da diminuição dos índices da vitamina K induzido pelo fenobarbital e indutores enzimáticos.

Então, deve-se investigar a contagem de plaquetas, níveis de fibrinogênio plasmático, testes de coagulação e os fatores de coagulação em neonatos.

Foram reportados, casos de hipoglicemia em neonatos cujas mães utilizaram valproato durante o terceiro trimestre da gravidez.

Casos de hipotireoidismo foram reportados em neonatos cujas mães utilizaram o valproato durante a gravidez. Síndrome de abstinência (tais como, em particular, agitação, irritabilidade, hiperexcitabilidade, nervosismo, hipercinesia, distúrbios de tonicidade, tremor, convulsão e distúrbios nutricionais) pode ocorrer em neonatos cujas mães estavam em tratamento com valproato durante o último trimestre da gravidez.

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

Fertilidade

Amenorreia, ovários policísticos e aumento dos níveis de testosterona têm sido relatados em mulheres que usam valproato (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Administração de valproato também pode comprometer a fertilidade em homens (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Relatos de casos indicam que as disfunções da fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Lactação

A excreção do valproato de sódio no leite materno é pequena, atingindo concentrações de 1 a 10% do nível sérico. Com base na literatura e na experiência clínica, a amamentação pode ser considerada, levando-se em consideração o perfil de segurança de VALPAKINE, especialmente os distúrbios hematológicos (vide “Reações Adversas”).

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Crianças

Nas crianças com menos de 3 anos aconselha-se utilizar VALPAKINE em monoterapia. Antes do início do tratamento, deve-se avaliar o benefício terapêutico em relação ao risco de danos hepáticos ou pancreatite nos pacientes dessa idade. O uso concomitante de salicilatos deve ser evitado em crianças com menos de 3 anos de idade devido ao risco de toxicidade hepática.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, pode ser necessária uma diminuição da dose já que a ligação do valproato de sódio à albumina sérica é menor.

A monitorização das concentrações plasmáticas pode ser enganosa e por isso, o ajuste de dose deve ser feito de acordo com a monitorização clínica.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O paciente deve ser advertido do risco de sonolência, especialmente nos casos de politerapia com anticonvulsivantes ou associação com benzodiazepínicos (vide “Interações Medicamentosas”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

Efeitos do valproato sobre outros medicamentos

- Neurolépticos, inibidores da MAO, antidepressivos e benzodiazepínicos: o valproato de sódio pode potencializar a ação de outros psicotrópicos como os neurolépticos, inibidores da MAO, antidepressivos e benzodiazepínicos. Por isso, recomenda-se monitorização clínica e ajuste de dose quando apropriado.

- Fenobarbital: VALPAKINE aumenta as concentrações plasmáticas de fenobarbital (devido a inibição do catabolismo hepático), com aparecimento de sedação, particularmente em crianças. Portanto, recomenda-se acompanhamento clínico durante os primeiros 15 dias de uso da associação com redução imediata das doses de fenobarbital se ocorrer sedação e determinação dos níveis plasmáticos de fenobarbital quando apropriado.

- Lítio: VALPAKINE não tem efeito sobre os níveis séricos de lítio.

- Primidona: VALPAKINE aumenta os níveis plasmáticos da primidona, com acentuação dos seus efeitos indesejáveis (como sedação). Após uso prolongado, esses efeitos cessam. O acompanhamento clínico e adaptação eventual da posologia da primidona são recomendados, mais particularmente no início da associação.

- Fenitoína: VALPAKINE diminui a concentração plasmática total da fenitoína. Além disso, o valproato de sódio aumenta a concentração da forma livre de fenitoína, podendo produzir sinais de superdosagem (o ácido valpróico desloca a fenitoína dos seus locais de ligação proteico-plasmáticos e diminui seu catabolismo hepático). Recomenda-se acompanhamento clínico. Na dosagem plasmática da fenitoína, a forma livre que deve ser avaliada.

- Carbamazepina: foi relatada toxicidade clínica após administração de valproato de sódio em conjunto com carbamazepina. O valproato pode potencializar o efeito tóxico da carbamazepina. Recomenda-se monitorização clínica especialmente no início da terapia combinada com ajuste de dose quando apropriado.

- Lamotrigina: VALPAKINE reduz o metabolismo da lamotrigina e aumenta sua meia-vida em quase duas vezes. Esta interação pode levar ao aumento da toxicidade da lamotrigina, particularmente em relação ao rash cutâneo. Portanto, monitorização clínica é recomendada e a dose deve ser ajustada (a dose de lamotrigina deve ser reduzida), quando necessário.

- Zidovudina: o valproato pode aumentar a concentração plasmática de zidovudina levando a um aumento de sua toxicidade.

- Felbamato: o ácido valpróico pode diminuir o clearance médio de felbamato em até 16%.

- Etosuximida: aumento da concentração plasmática de etosuximida. Recomenda-se monitorização da concentração plasmática da etosuximida durante terapia combinada com valproato.

- Nimodipina: o valproato de sódio inibe o metabolismo da nimodipina.

- Olanzapina

O ácido valpróico pode diminuir a concentração plasmática da olanzapina.

- Rufinamida

O ácido valpróico pode levar a um aumento no nível plasmático da rufinamida. Este aumento depende da concentração do ácido valpróico. Deve-se ter cuidado, em particular nas crianças, já que este efeito é maior nesta população.

Efeitos de outros medicamentos sobre o valproato

Os antiepiléticos com efeito indutor enzimático (incluindo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) diminuem as concentrações séricas do ácido valproico. Em caso de terapia combinada, deve-se ajustar as doses de acordo com a resposta clínica e níveis sanguíneos.

Por outro lado, a combinação de felbamato e valproato diminui o clearance de ácido valproico entre 22 e 50% e, consequentemente, aumenta sua concentração plasmática de ácido valproico. Portanto, a dose de valproato deve ser monitorizada.

- O nível sérico do ácido valpróico pode aumentar em caso de administração concomitante com fenitoína ou fenobarbital. Assim, os pacientes tratados com esses dois medicamentos devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais e sintomas de hiperamonemia.

Mefloquina aumenta o metabolismo do ácido valproico e tem um efeito convulsivo. Por isso, crises epiléticas podem ocorrer em casos de terapia combinada.

Em caso de uso concomitante de valproato e agentes de alta ligação proteica (ácido acetilsalicílico), pode ocorrer o aumento dos níveis séricos de ácido valproico livre.

Monitorização da taxa de protrombina deve ser executada em caso de uso concomitante de fator anticoagulante dependente de vitamina K.

Em caso de uso concomitante com cimetidina ou eritromicina, os níveis séricos de ácido valpróico podem aumentar (como resultado da redução do metabolismo hepático).

Clonazepam: existem alguns relatos de crises de ausência após uso concomitante de clonazepam e valproato de sódio.

Carbapenêmicos (panipenem, meropenem, imipenem etc.): diminuições nos níveis sanguíneos de ácido valproico foram reportadas quando coadministrados com agentes carbapenêmicos resultando em uma diminuição de 60 a 100% dos níveis de ácido valproico em 2 dias, algumas vezes associada às convulsões. Devido ao início rápido e à extensão da diminuição, deve ser evitada administração concomitante de agentes carbapenêmicos em pacientes estabilizados com ácido valproico (vide “Advertências”). Se o tratamento com esses antibióticos não puderem ser evitados, monitorização dos níveis sanguíneos de ácido valproico deve ser realizada.

A rifampicina pode diminuir os níveis do ácido valproico no sangue resultando em uma deficiência do efeito terapêutico. Portanto, o ajuste da posologia de VALPAKINE pode ser necessário quando coadministrado com rifampicina.

-Os inibidores de protease

Os inibidores de protease, tais como lopinavir, ritonavir, diminuem o nível plasmático de valproato, quando co-administrados.

-Colestiramina

A colestiramina pode levar a uma diminuição no nível plasmático de valproato, quando co-administrados.

Outras interações

A administração concomitante do valproato e topiramato ou acetazolamida está associada com encefalopatia e/ou hiperamonemia. Os pacientes tratados com estes dois fármacos devem ser cuidadosamente monitorados para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamêmica.

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

O valproato geralmente não possui efeito indutor enzimático. Como consequência, o valproato não reduz a eficácia de agentes estroprogestativos em mulheres recebendo contraceptivos hormonais.

Interações medicamento-substância química

Álcool: o valproato de sódio pode potencializar os efeitos sedativos de drogas que afetam o SNC.

Interações em testes laboratoriais e de diagnóstico

Uma vez que o valproato é excretado principalmente através dos rins, em parte, sob a forma de corpos cetônicos, o teste de excreção de corpos cetônicos nos pacientes diabéticos pode gerar resultados falsos positivos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VALPAKINE solução oral deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de 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

Líquido límpido com coloração incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

VALPAKINE deve ser ingerido preferencialmente durante ou logo após as refeições. VALPAKINE solução oral deve ser diluído em água não gasosa ou suco de frutas.

A posologia diária deve ser ajustada de acordo com a idade e peso corporal. A resposta de cada paciente ao valproato de sódio também deve ser considerada. A correlação entre a dose diária, concentração sérica e eficácia não foi totalmente estabelecida e a dose ideal deve ser baseada principalmente na resposta clínica.

A dose diária deve ser dividida em 2 ou mais vezes de preferência durante as refeições:

- Uso em Lactentes e crianças:

VALPAKINE solução oral 200 mg/mL: a dose diária é de 30 mg/kg. A dose deve ser calculada em mg ou em mL, jamais em gotas. A solução deverá ser diluída em água ou suco de fruta não gasosos.

Início do tratamento com VALPAKINE:

No caso de paciente já em tratamento com outros antiepilépticos, iniciar progressivamente o uso de VALPAKINE de modo a atingir a dose ótima em aproximadamente duas semanas. A seguir, reduzir as terapêuticas associadas de acordo com o controle obtido.

Se o paciente não estiver tomando outro antiepiléptico o aumento da posologia deverá ser feito sucessivamente a cada 2 ou 3 dias de maneira a obter a dose ótima em aproximadamente uma semana.

Populações especiais

Insuficiência renal: Em pacientes com insuficiência renal, pode ser necessária uma diminuição da dose já que a ligação do valproato de sódio à albumina sérica é menor. A monitorização das concentrações plasmáticas pode ser enganosa e por isso, o ajuste de dose deve ser feito de acordo com a monitorização clínica (vide “Advertências e Precauções”).

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes

VALPAKINE deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de epilepsia. O tratamento só deve ser iniciado se outros tratamentos forem ineficazes ou não tolerados (vide “Advertências e Precauções”) e os benefícios e riscos devem ser cuidadosamente reconsiderados nas consultas de acompanhamento do tratamento. Preferencialmente, VALPAKINE deve ser prescrito em monoterapia e na dose eficaz mais baixa. A dose diária deve ser dividida em pelo menos duas doses únicas durante a gravidez.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

- Distúrbios congênitos, familiares e genéticos (vide “Gravidez”).

- Distúrbios do sangue e sistema linfático

Comum: anemia, trombocitopenia (vide ‘Precauções’).

Incomum: pancitopenia, leucopenia.

Rara: deficiência na medula óssea, incluindo aplasia pura de hemácias, agranulocitose, anemia macrocítica, macrocitose.

- Investigações

Rara: redução dos fatores de coagulação (pelo menos um), testes anormais de coagulação (como aumento do tempo da protrombina, aumento do tempo da tromboplastina parcial, aumento no tempo da trombina, aumento do INR) (vide “Precauções e Gravidez”), deficiência de biotina/deficiência de biotinidase.

- Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: tremor.

Comum: distúrbios extrapiramidais, torpor*, sonolência, convulsão*, comprometimento da memória, dor de cabeça, nistagmo.

Incomum: coma*, encefalopatia*, letargia*, parkinsonismo reversível, ataxia, parestesia.

Raras: demência reversível associada à atrofia cerebral reversível, distúrbios cognitivos.

*Torpor e letargia levando, às vezes, ao coma transitório (encefalopatia). Eles foram isolados ou associados com um aumento na ocorrência de convulsões no momento da terapia e diminuíram com a interrupção do tratamento ou redução da dose. Esses casos ocorreram, na maioria das vezes, durante terapia combinada (em particular com fenobarbital ou topiramato) ou após súbito aumento da dose de valproato de sódio.

- Distúrbios do labirinto e audição

Comum: surdez.

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Incomum: derrame pleural.

- Distúrbios gastrintestinais

Muito comum: náusea.

Comum: vômito, distúrbio da gengiva (principalmente hiperplasia gengival), estomatite, dor na parte superior do abdome e diarreia ocorrem frequentemente em alguns pacientes no início do tratamento, mas desaparecem em geral, em alguns dias, mesmo sem interrupção do tratamento.

Incomum: pancreatite, algumas vezes letal (vide “Advertências”).

- Distúrbios renais e urinários

Incomum: insuficiência renal.

Rara: enurese, nefrite tubulointersticial, Síndrome de Fancioni reversível, mas o mecanismo de ação não é conhecido.

- Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Comum: hipersensibilidade, alopecia transitória e/ou relacionada à dose, alterações no leito ungueal e unhas.

Incomum: angioedema, rash, distúrbio capilar (tais como textura capilar anormal, alteração na cor do cabelo, crescimento anormal do cabelo).

Rara: necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, síndrome DRESS (erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos).

- Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo

Incomum: diminuição da densidade óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em terapia prolongada com VALPAKINE. O mecanismo pelo qual o valproato afeta o metabolismo ósseo não está elucidado.

Rara: lúpus sistêmico eritematoso (vide “Precauções e Advertências”), rabdomiólise (vide “Precauções”).

- Distúrbios endócrinos

Incomum: Síndrome da Secreção Inapropriada de ADH (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, alopecia com padrão masculino e/ou aumento de andrógeno).

Rara: hipotireoidismo (vide “Gravidez”).

- Distúrbios do metabolismo e nutrição

Comum: hiponatremia, ganho de peso. O aumento de peso deve ser cuidadosamente monitorado uma vez que é um fator de risco para a síndrome de ovário policístico (vide “Advertências e Precauções”).

Rara: hiperamonemia. Casos isolados e moderados de hiperamonemia sem alteração nos testes de função hepática podem ocorrer frequentemente e não devem ser motivo de descontinuação do tratamento. Hiperamonemia associada com sintomas neurológicos também foram reportadas. Em ambos os casos, outras investigações devem ser consideradas (vide “Precauções”), obesidade.

- Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos)

Rara: síndrome mielodisplástica.

- Distúrbios vasculares

Comum: hemorragia (vide “Precauções e Gravidez”).

Incomum: vasculite.

- Distúrbios gerais

Incomum: hipotermia, edema periférico não severo.

- Distúrbios hepatobiliares

Comum: lesão hepática (vide “Advertências”).

- Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário

Comum: dismenorreia.

Incomum: amenorreia

Rara: infertilidade masculina, ovários policísticos.

- Distúrbios psiquiátricos

Comum: estado confusional, alucinação, agressividade*, agitação*, distúrbio de atenção*.

Rara: comportamento anormal*, hiperatividade psicomotora*, distúrbio de aprendizagem*.

*Estas reações adversas são principalmente observadas na população pediátrica.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

O quadro clínico de intoxicação aguda maciça geralmente inclui coma com hipotonia muscular, hiporreflexia, miose, diminuição das funções respiratórias e acidose metabólica, hipotensão e colapso/choque circulatório.

São descritos óbitos com superdosagem maciça; entretanto, um desfecho favorável é o mais comum. Os sintomas são variáveis e crises epiléticas foram reportadas na presença de níveis plasmáticos muito altos de valproato. Casos de hipertensão intracraniana relacionados a edema cerebral foram reportados.

A presença de sódio nas formulações de valproato pode levar a hipernatremia quando administrados em superdose.

Conduta

As medidas a serem empreendidas em meio hospitalar são sintomáticas:

- Lavagem gástrica, pode ser útil até 10 a 12 horas após a ingestão;
- Acompanhamento cardiorrespiratório.

A naloxona foi usada com sucesso em alguns casos isolados. Em caso de superdosagem maciça, hemodiálise e hemoperfusão foram utilizadas com êxito.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS 1.1300.1053

Farm. Resp: Silvia Regina Brollo - CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca registrada

Atendimento ao Consumidor



0800-703-0014

sac.brasil@sanofi.com



VALPAKINE®

(valproato de sódio)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimido

500 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA. Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

VALPAKINE®

valproato de sódio

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 500 mg: embalagem com 40 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE.

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 500 mg de valproato de sódio.

Excipientes: silicato de cálcio, povidona K30, talco, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, ácido cítrico anidro, dióxido de titânio, eudragit, trietilcitrate, polissorbato 80, dimeticona.

1. INDICAÇÕES

VALPAKINE é indicado no tratamento das epilepsias generalizadas ou parciais.

Generalizadas primárias: pequeno mal, grande mal, epilepsias mioclônicas.

Generalizadas secundárias: West, Lennox-Gastaut.

Parciais: de sintomatologia simples e/ou complexa (formas psicossensoriais, psicomotoras), bem como as epilepsias parciais benignas.

Formas mistas: VALPAKINE também é indicado nos distúrbios do comportamento ligados à epilepsia e no tratamento das convulsões febris na infância, em casos de alto risco e que já tenham apresentado convulsões.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

1. Crises de ausência simples ou complexas

Adulto e pediátrico acima de 10 anos

Adulto:

O ácido valproico é indicado como terapia isolada e adjuvante no tratamento de crises de ausência simples ou complexas. Resultados de diversos estudos clínicos demonstraram que o valproato de sódio é eficaz em pacientes com crises de ausência (crises pequeno mal) com taxas de resposta alcançando 100% (Rimmer & Richens, 1985g). Resultados de 29 estudos envolvendo 354 pacientes indicaram que há pelo menos 75% de redução na frequência de crises, em aproximadamente 66% dos pacientes tratados. Apenas 45 (13%) pacientes não apresentaram qualquer melhora significativa nesta análise (Pinder et al, 1977e). A terapia combinada com ácido valproico e etossuximida foi bem sucedida no tratamento de crises de ausência, em 5 pacientes os quais foram refratários a um ou outro medicamento isolado (Rowan et al, 1983).

Pediátrico:

A monoterapia de ácido valproico foi relatada como eficaz no tratamento de epilepsia ausente, em 6 de 7 crianças. O sétimo paciente também respondeu quando clonazepam foi adicionado ao ácido valproico. Anteriormente à terapia, 3 pacientes haviam sido insatisfatoriamente tratados com etossuximida isolada ou em combinação com carbamazepina. Ácido valproico foi administrado em doses de 10 a 15 miligramas/quilogramas/dia, por 7 dias, seguido de 20 a 25 miligramas/quilogramas/dia por mais 14 dias; a dose foi posteriormente ajustada com base na resposta da crise (níveis plasmáticos máximos de 700 micromoles/Litro). Das 6 crianças respondendo à monoterapia, 4 apresentaram EEG completamente normalizados, e as outras 2 apresentaram uma redução de 95% nas descargas epiléticas. Nesses pacientes, um nível sérico de ácido valproico de 440 a 660 micromoles/Litro foi necessário para alcançar pelo menos 50% de redução de crises (Braathen et al, 1988). Sugere-se que ácido valproico é uma alternativa razoável para crianças com crise de ausência.

2. Crises parciais complexas

Adulto e pediátrico acima de 10 anos

Em um estudo comparativo de dose de monoterapia com valproato em 265 pacientes convertidos de outros antiepiléticos, não houve mudança ou houve uma redução de 54% nas taxas de crise parcial complexa, e de 64% dos pacientes com dose alta e dose baixa de monoterapia com valproato. Pacientes que apresentaram 2 ou mais CPS por 4

semanas, apesar das doses adequadas de carbamazepina, fenobarbital, primidona, ou monoterapia com fenitoína foram randomizados para receber monoterapia de valproato de dose baixa (concentração média de 71 microgramas/mililitros [mcg/mL]; n= 134) ou de dose alta (concentração média de 123 mcg/mL; n= 131). Seguindo um período de transição de 2 semanas na conversão para valproato, em 8 semanas os resultados demonstraram uma grande diminuição das crises no grupo de dose alta (13,2 crises no período basal para 10,7) em comparação com o grupo de dose baixa (14,2 crises no período basal para 13,8) (p menor de 0,05). Deve-se notar que não houve grupo de controle nesse estudo, e menos de 50% dos pacientes foram completamente randomizados no estudo (Prod Info DEPAKENE(R) oral capsules, oral syrup, 2006).

Em um estudo clínico duplo-cego, de resposta-concentração usando ácido valproico como monoterapia, ácido valproico de alta concentração (nível da meta de 80 a 150 microgramas/mililitros) reduziu a frequência das crises parciais complexas (p = 0,001) e crises tônico-clônicas generalizadas secundárias (p = 0,018) melhor do que aquelas designadas a concentrações baixas de ácido valproico (meta de 25 a 50 microgramas/mililitros). Pacientes participantes apresentaram epilepsia parcial e histórico de pelo menos 2 crises parciais complexas por mês com ou sem crises tônico-clônicas generalizadas secundárias, mantendo-se em um nível terapêutico de outro medicamento antiepilético. Eles foram randomizados para receber concentração alta de ácido valproico (n = 96) ou concentração baixa de ácido valproico (n = 47), com um período de 8 semanas de ajustes de dose (o ácido valproico foi iniciado e o outro medicamento diminuído) seguido por um período de 16 semanas para manutenção de dose. Comparado ao período basal, houve uma média de 30% de redução das crises parciais complexas em pacientes no grupo de concentração alta, e 19% de aumento para aqueles no grupo de concentração baixa. A redução média de crises tônico-clônicas generalizadas secundárias foi de 70% em pacientes no grupo de concentração baixa, em comparação a 22% de aumento no grupo de concentração baixa. Os autores concluíram que o ácido valproico é eficaz como monoterapia no início de crises parciais e que deve ser considerado primeira linha (Beydoun et al, 1997e).

Terapia Adjuntiva

Em um estudo placebo-controlado com terapia de 16 semanas de 144 pacientes com crises parciais complexas (CPC), o uso de valproato como terapia adjuvante foi mais eficaz na redução da incidência de crises, em comparação com placebo. Pacientes que apresentaram 8 ou mais CPC por 8 semanas, apesar dos níveis de monoterapia com carbamazepina e fenitoína foram randomizados para adicionar terapia com valproato (n = 75) ou placebo (n = 69). Em 16 semanas, os resultados demonstraram uma redução, de 16 do período basal, para 8,9 crises no grupo valproato, em comparação a 14,5 para 11,5 crises, do período basal (p menor ou igual a 0,05), no grupo placebo. Na comparação entre valproato e placebo, 45% *versus* 23% dos pacientes apresentaram pelo menos 50% de redução na taxa de CPS, respectivamente (Prod Info DEPAKENE(R) oral capsules, oral syrup, 2006).

Foi adicionado regime medicamentoso de ácido valproico em 52 pacientes com dano cerebral (deficiência mental) com crises intratáveis. Houve uma melhora clínica em 66% deles. O ácido valproico reduziu significativamente a frequência de crises tônico-clônicas generalizadas, crises mioclônicas generalizadas, e crises de ausência e atônicas. Houve uma correlação significativa entre melhora clínica e redução da atividade paroxística no EEG (Chayasirisobhon & Russell, 1983).

3. Epilepsia mioclônica

Adulto e pediátrico acima de 10 anos

Pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (JME) foram tratados com sucesso, com doses abaixo do normal de ácido valproico, e após um período de 2 anos livre de crises, ainda puderam manter-se com doses baixas. Setenta e seis pacientes na Índia foram inicialmente tratados com valproato de sódio 15 miligramas/quilogramas/dia (mg/Kg/dia). Aqueles que eram controlados naquela dose continuaram com a mesma dose. As doses foram aumentadas para 20 a 40 mg/Kg/dia para aqueles que não controlados. Um segundo medicamento foi adicionado para aqueles que não eram controlados a 40 mg/Kg/dia. Sessenta e três por cento dos pacientes eram controlados a uma dose de 15 mg/Kg/dia, 25% a 20 mg/Kg/dia, 4% a 40 mg/Kg/dia, e 8% necessitaram de adição de um segundo medicamento. Após um período de 2 anos livre de crises, 22% puderam ser mantidos com 3 a 5 mg/Kg/dia, 33% com 6 a 8 mg/Kg/dia, e 42% necessitaram de mais de 9 mg/Kg/dia (Panagariya et al, 2001).

4. Espasmos infantis (síndrome de West)

Uso pediátrico

Monoterapia com ácido valproico foi eficaz no tratamento de espasmo infantil em um estudo prospectivo envolvendo 22 crianças de idade entre 4 e 11 meses (Siemes et al, 1988a). O ácido valproico (assim como o valproato de sódio) foi inicialmente administrado com doses orais de 15 mg/kg/dia; essa dose era aumentada em 10 mg/kg a cada dois dias, até que as crises cessassem ou até que uma dose máxima de 100 mg/kg/dia fosse atingida. Se as crises não fossem controladas ou reduzidas após 4 a 6 semanas, dexametasona oral 0,4 a 0,5 mg/Kg/dia era adicionada ao regime. As

doses de valproato de sódio variaram de 40 a 100 mg/kg/dia (média de 74). O controle total das crises foi alcançado em 14 dos 22 pacientes, entre 3 meses após o iniciar valproato; após 6 a 12 meses, 73% dos pacientes estavam livres de crises com monoterapia, e em 18 a 24 meses, 88% das crianças permaneceram livres de crises convulsivas. Desenvolvimento neuropsicomotor após 1 e 2 anos de tratamento demonstrou que deficiência mental grave e muito grave, em aproximadamente 40% das crianças, com deficiência moderada em 25% e deficiência leve ou nenhuma em aproximadamente 35%.

5. Convulsões febris

Uso pediátrico

O ácido valproico tem sido tão eficaz quanto fenobarbital na profilaxia de convulsões febris, com baixo nível de toxicidade (Herranz et al, 1984c; Lee & Melchior, 1981a; Wallace & Aldridge-Smith, 1980).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

VALPAKINE contém valproato de sódio, um medicamento antiepilético que age essencialmente no sistema nervoso central. O valproato de sódio atua em diferentes tipos de crises convulsivas no animal, e epiléticas no homem. Os estudos experimentais e clínicos com o valproato de sódio sugerem dois tipos de ação anticonvulsivante: o primeiro é um efeito farmacológico direto ligado às concentrações de valproato no plasma e no cérebro, o segundo é aparentemente indireto e está relacionado com os metabólitos do valproato de sódio persistentes no cérebro, ou com as modificações dos neurotransmissores, ou com os efeitos diretos na membrana neuronal. A hipótese mais aceita é a da regulação do ácido gama-aminobutírico (GABA), cujos níveis aumentam após a administração do valproato de sódio. O valproato de sódio diminui a duração das fases intermediárias do sono, com aumento concomitante do sono lento.

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade

A biodisponibilidade sanguínea do valproato de sódio após administração oral é 90-100%. O volume de distribuição é limitado essencialmente ao sangue e aos líquidos extracelulares de troca rápida. O valproato de sódio se difunde no líquido cefalorraqueano e no cérebro. A meia-vida é de 8-20 horas. É geralmente mais curta em crianças e prolongada em casos de insuficiência renal. A eficácia terapêutica pressupõe uma concentração sérica mínima de 40 a 50 mg/L, com limites entre 40 e 100 mg/L. Quando o nível sérico ultrapassar 200 mg/L deve-se reduzir a dose. A concentração plasmática de equilíbrio é atingida rapidamente (3 a 4 dias).

Distribuição

A fixação proteica do valproato de sódio é acentuada, sendo dose-dependente e saturável. 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, o ácido acetilsalicílico).

Metabolismo

O valproato é metabolizado quase que totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como um conjugado da glicuronida. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina.

Eliminação

Sua excreção é essencialmente urinária, após metabolização por glicuro-conjugação e beta-oxidação. A molécula de valproato de sódio é dialisável, mas a hemodiálise elimina apenas a fração livre do ácido valproico sanguíneo (aproximadamente 10%).

Contrariamente à maior parte dos antiepiléticos, o valproato de sódio não acelera sua própria metabolização, nem a de outras substâncias como os estroprogestágenos. Essa propriedade caracteriza a ausência do efeito indutor enzimático envolvendo o citocromo P 450.

4. CONTRAINDICAÇÕES

VALPAKINE é contraindicado nos casos de:

- Hepatite aguda ou crônica;
- Antecedente pessoal ou familiar de hepatite severa, especialmente medicamentosa;
- Hipersensibilidade ao valproato de sódio;

- Porfíria hepática;
- Doença mitocondrial causada por mutações no gene nuclear que codifica a enzima mitocondrial polimerase γ (POLG, por exemplo, síndrome Alpers-Huttenlocher) e em crianças menores de dois anos de idade com suspeita de ter um distúrbio relacionado com POLG (vide “Advertências e Precauções”);
- Distúrbio conhecido do ciclo da ureia (vide “Advertências e Precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Lesões hepáticas severas

- Condições de ocorrência:

Lesões severas no fígado que, às vezes, podem ser fatais, foram excepcionalmente relatadas.

A experiência demonstra que, especialmente em casos de terapia anticonvulsivante múltipla, neonatos e crianças com menos de 3 anos de idade com epilepsia grave, principalmente epilepsia associada a lesões cerebrais, retardo mental e/ou doença metabólica congênita ou degenerativa, possuem maior risco de lesões hepáticas severas. A partir de 3 anos de idade, a incidência diminui de forma significativa, progressivamente com a idade.

Na grande maioria dos casos, esses comprometimentos hepáticos foram observados durante os 6 primeiros meses de tratamento.

- Sinais sugestivos:

O diagnóstico precoce de dano hepático ou pancreático baseia-se principalmente nos sintomas clínicos.

Particularmente convém considerar (especialmente nos pacientes que apresentam risco), dois tipos de manifestações que podem preceder a icterícia:

- Sintomas não específicos, geralmente de aparecimento súbito, como astenia, anorexia, letargia, sonolência, são geralmente acompanhados de vômitos repetidos e dores abdominais.
- Em pacientes com epilepsia, recorrência de crises epiléticas.

É recomendável informar ao paciente (ou à família, caso se trate de uma criança) que o aparecimento desses sinais deve motivar a consulta médica imediata. Esta incluirá além do exame clínico, a execução imediata de uma avaliação laboratorial da função hepática.

- Detecção:

Antes do início e durante os primeiros 6 meses de tratamento, o acompanhamento da função hepática deverá ser feito periodicamente. Entre os exames clássicos, os testes que refletem a síntese proteica, principalmente a taxa de protrombina, são os mais importantes. A confirmação de uma taxa de protrombina anormalmente baixa, sobretudo se acompanhada de outras anomalias biológicas (diminuição significativa do fibrinogênio e dos outros fatores de coagulação, aumento da bilirrubina e das transaminases), requer a interrupção do tratamento com VALPAKINE, assim como o uso concomitante de derivados salicilados que utilizam a mesma via metabólica.

Pancreatite

Pancreatite severa, que pode ser fatal, foi raramente reportada. As crianças possuem um risco particular que diminui com o aumento da idade. Crises epiléticas severas, problemas neurológicos ou terapia anticonvulsivante podem ser fatores de risco. Disfunções hepáticas com pancreatite aumentam o risco de consequências fatais.

Pacientes com dor abdominal aguda devem procurar imediatamente avaliação médica. Em caso de pancreatite diagnosticada, VALPAKINE deve ser descontinuado.

Mulheres em idade fértil

VALPAKINE não deve ser utilizado em crianças e adolescentes do sexo feminino, em mulheres em idade fértil e gestantes a menos que tratamentos alternativos tenham sido ineficazes ou não tolerados, em razão de seu potencial teratogênico alto e risco de distúrbios do desenvolvimento em crianças expostas ao valproato no útero. O benefício e risco devem ser cuidadosamente reconsiderados nas consultas de acompanhamento do tratamento, na puberdade e, com urgência, quando uma mulher em idade fértil tratada com VALPAKINE planejar uma gravidez ou caso fique grávida. As mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e serem informadas sobre os riscos associados com o uso de VALPAKINE durante a gravidez.

O médico deve garantir que o paciente tenha recebido informações completas sobre os riscos

Especificamente, o médico deve garantir que a paciente compreenda:

- A natureza e a magnitude dos riscos da exposição durante a gravidez, em particular os riscos teratogênicos e os riscos de distúrbios do desenvolvimento.
- A necessidade de utilizar métodos contraceptivos eficazes.
- A necessidade de reavaliação periódica do tratamento.
- A necessidade de consultar imediatamente o médico caso esteja pensando em engravidar ou se houver uma possibilidade de gravidez.

Em mulheres que planejam engravidar todos os esforços devem ser feitos para mudar para um tratamento alternativo adequado antes da concepção, se possível (vide “Gravidez e amamentação”). A terapia com valproato somente deverá ser continuada depois de uma reavaliação dos benefícios e riscos do tratamento com valproato para o paciente por um médico com experiência no controle da epilepsia.

Comportamentos e intenções suicidas

Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. A meta análise de estudos randomizados placebo-controlados de fármacos antiepilépticos demonstrou um pequeno aumento no risco de comportamento e intenção suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido. Portanto, os pacientes que apresentam sinais de comportamentos ou intenções suicidas devem ser monitorados, e tratamento apropriado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

Agentes carbapenêmicos

O uso concomitante de valproato de sódio e agentes carbapenêmicos não é recomendado (vide “Interações Medicamentosas”).

Pacientes com doença mitocondrial conhecida ou suspeita

O valproato pode desencadear ou agravar sinais clínicos de doenças mitocondriais subjacentes causadas por mutações do DNA mitocondrial, bem como o gene nuclear codificado POLG. Em particular, insuficiência hepática aguda e as mortes relacionadas com o fígado têm sido associados ao tratamento com valproato numa taxa mais elevada em pacientes com síndromes neurometabólicas hereditárias causadas por mutações no gene da enzima mitocondrial polimerase γ (POLG; por exemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher).

Distúrbios relacionados ao POLG devem ser investigados em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos deste distúrbio, incluindo, mas não limitado a encefalopatia sem explicação, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado epilético, atrasos de desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia axonal sensitivo-motora, ataxia cerebelar (miopatia), oftalmoplegia, ou enxaqueca complicada com aura occipital. Teste de mutação POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para a avaliação diagnóstica de tais distúrbios (vide “Contraindicações”).

PRECAUÇÕES

Antes do início e durante os primeiros 6 meses de tratamento, o acompanhamento da função hepática deverá ser feito periodicamente, principalmente em pacientes com risco (vide “Contraindicações”). Deve-se assinalar que, como ocorre com a maior parte dos antiepilépticos, pode surgir no início do tratamento uma leve elevação, isolada e transitória, das transaminases. Nesse caso, recomenda-se realizar uma avaliação biológica mais completa (incluindo taxa de protrombina), ajustar eventualmente a dose e repetir os controles em função da evolução dos parâmetros, se necessário.

Aconselha-se efetuar exame hematológico (contagem de células sanguíneas, inclusive plaquetas, tempo de sangramento e tempo de coagulação) antes de iniciar o tratamento, antes de qualquer cirurgia e na ocorrência de hematoma ou hemorragia espontânea (vide “Reações Adversas”).

Embora manifestações imunológicas só tenham sido notadas excepcionalmente, deve-se avaliar a relação risco/benefício em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Quando existir a suspeita de deficiência enzimática no ciclo da ureia, investigações metabólicas devem ser executadas antes do tratamento por causa do risco de hiperamonemia com valproato (vide “Contraindicações”).

Pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ganho de peso no início da terapia, já que ganho de peso é um fator de risco para a síndrome do ovário policístico e estratégias apropriadas devem ser adotadas para minimizar esse risco (vide “Reações Adversas”).

Alterações no ciclo menstrual também devem ser monitoradas.

Pacientes com deficiência basal de carnitina palmitoil transferase (CPT) tipo II devem ser advertidos sobre o risco maior de rabdomiólise quando estiverem em tratamento com valproato.

A ingestão de álcool não é recomendada durante o tratamento com valproato de sódio.

Gravidez

- Risco ligado às crises epiléticas.

Durante a gravidez, convulsões tônico-clônicas e estado epilético com hipóxia, são um potencial de risco de morte da mãe ou do bebê.

- Riscos ligados ao valproato de sódio:

Em animais: A experimentação demonstrou efeito teratogênico em camundongos, ratos e coelhos.

Malformações congênitas:

Em humanos: Dados disponíveis sugerem um aumento na incidência de malformações (maiores ou menores) incluindo, em particular, defeitos do tubo neural, defeitos crânio-faciais, malformação dos membros, malformação cardiovascular, hipospádia e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas corporais em descendentes de mães com epilepsia tratadas com valproato, quando comparadas à incidência para outras drogas antiepiléticas. Dados de meta-análise (incluindo registros e estudos cohort) têm mostrado uma incidência de malformação congênita em descendentes de mães epiléticas expostas à monoterapia com valproato durante a gravidez de 10,73% (95% CI: 8,16 – 13,29). Este risco de malformações maiores é maior do que para a população geral, para os quais o risco é de cerca de 2-3%. O risco é dependente da dose, mas uma dose limiar menor, que não ofereça risco, não pode ser estabelecida.

Transtornos de desenvolvimento

Os dados mostraram que a exposição ao valproato no útero pode ter efeitos adversos sobre o desenvolvimento mental e físico das crianças expostas. O risco parece ser dependente da dose, mas uma dose limiar menor, que não ofereça risco, não pode ser estabelecida com base nos dados disponíveis. O período gestacional exato de risco para estes efeitos é incerto e a possibilidade de um risco ao longo de toda a gravidez não pode ser excluída.

Estudos em crianças com idade pré-escolar expostas ao valproato no útero mostram que até 30-40% apresentaram atrasos no início do desenvolvimento, tais como falar e andar mais tarde, habilidades intelectuais mais baixas, competência linguística pobre (falar e entender) e problemas de memória.

O quociente de inteligência (QI) medido em crianças em idade escolar (de 6 anos), com uma história de exposição ao valproato no útero foi em média de 7-10 pontos mais baixo do que as crianças expostas a outros antiepiléticos. Embora a função dos fatores de confusão não possa ser excluída, existem evidências em crianças expostas ao valproato de que o risco de comprometimento intelectual pode ser independente do QI materno.

Há dados limitados sobre os resultados a longo prazo.

Há dados que mostram que crianças expostas ao valproato no útero estão em maior risco de transtorno do espectro autista (estimado risco maior de 3 a 5 vezes), incluindo autismo infantil.

Dados limitados sugerem que as crianças expostas ao valproato no útero podem ser mais propensas a desenvolver sintomas de déficit de atenção / hiperatividade (TDAH).

Tanto monoterapia como a politerapia com o valproato são associadas à gravidez anormal. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética incluindo valproato é associada a um maior risco de resultar em uma gravidez anormal que a monoterapia com valproato.

Em vista dos dados relativos à gravidez, as seguintes recomendações devem ser consideradas:

- Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil, a menos que seja estritamente necessário (ex.: situações onde outros tratamentos são ineficazes ou não tolerados). Esta avaliação deve ser

realizada antes da primeira prescrição de VALPAKINE, ou quando uma mulher em idade fértil sob tratamento com VALPAKINE planeja engravidar. Mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento.

- Mulheres em idade fértil devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do tratamento com valproato durante a gravidez.

- Se a gravidez é programada, ou se a mulher engravidar durante o tratamento, o uso do valproato de sódio deve ser reavaliado qualquer que seja sua indicação:

- Em epilepsia, a terapia com valproato não deve ser descontinuada sem a reavaliação dos riscos-benefícios. Se, após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios, o tratamento não for interrompido durante a gravidez, convém administrar a dose diária mínima eficaz dividida em diversas tomadas. O uso de uma formulação de liberação prolongada é mais indicado.

- Adicionalmente, se necessário, deve-se administrar suplemento de folato antes da gravidez e na dose pertinente (5 mg/dia) para diminuir o risco de anomalias do tubo neural. Entretanto, a evidência disponível não sugere que isto previna os defeitos congênitos ou malformações devido à exposição ao valproato..

- Um acompanhamento pré-natal especializado deve ser instituído para registrar o eventual aparecimento de anomalias do tubo neural ou outras malformações.

- Risco no neonato:

Casos excepcionais de síndrome hemorrágica foram relatados em neonatos cujas mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica relatada está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou diminuição de outros fatores da coagulação, afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. De qualquer forma, esta síndrome deve ser distinguida da diminuição dos índices da vitamina K induzido pelo fenobarbital e indutores enzimáticos.

Então, deve-se investigar a contagem de plaquetas, níveis de fibrinogênio plasmático, testes de coagulação e os fatores de coagulação em neonatos.

Foram reportados casos de hipoglicemia em neonatos cujas mães utilizaram valproato durante o terceiro trimestre da gravidez.

Casos de hipotireoidismo foram reportados em neonatos cujas mães utilizaram o valproato durante a gravidez.

Síndrome de abstinência (tais como, em particular, agitação, irritabilidade, hiperexcitabilidade, nervosismo, hipercinesia, distúrbios de tonicidade, tremor, convulsão e distúrbios nutricionais) pode ocorrer em neonatos cujas mães estavam em tratamento com valproato durante o último trimestre da gravidez.

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

Fertilidade

Amenorreia, ovários policísticos e aumento dos níveis de testosterona têm sido relatados em mulheres que usam valproato (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Administração de valproato também pode comprometer a fertilidade em homens (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Relatos de casos indicam que as disfunções da fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Lactação

A excreção do valproato no leite materno é pequena, atingindo concentrações de 1 a 10% do nível sérico. Com base na literatura e na experiência clínica, a amamentação pode ser considerada, levando-se em consideração o perfil de segurança de VALPAKINE, especialmente os distúrbios hematológicos (vide “Reações Adversas”).

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Crianças

Nas crianças com menos de 3 anos aconselha-se utilizar VALPAKINE em monoterapia. Antes do início do tratamento, deve-se avaliar o benefício terapêutico em relação ao risco de danos hepáticos ou pancreatite nos pacientes dessa idade.

O uso concomitante de salicilatos deve ser evitado em crianças com menos de 3 anos de idade devido ao risco de toxicidade hepática.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, pode ser necessária uma diminuição da dose, já que a ligação do valproato de sódio à albumina sérica é menor.

A monitorização das concentrações plasmáticas pode ser enganosa e por isso, o ajuste de dose deve ser feito de acordo com a monitorização clínica.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O paciente deve ser advertido do risco de sonolência, especialmente nos casos de politerapia com anticonvulsivantes ou associação com benzodiazepínicos (vide “Interações Medicamentosas”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

Efeitos do valproato sobre outros medicamentos

- Neurolépticos, inibidores da MAO, antidepressivos e benzodiazepínicos: O valproato de sódio pode potencializar a ação de outros psicotrópicos como os neurolépticos, inibidores da MAO, antidepressivos e benzodiazepínicos. Por isso, recomenda-se monitorização clínica e ajuste de dose quando apropriado.

- Fenobarbital: VALPAKINE aumenta as concentrações plasmáticas de fenobarbital (devido a inibição do catabolismo hepático), com aparecimento de sedação, particularmente em crianças. Portanto, recomenda-se acompanhamento clínico durante os primeiros 15 dias de uso da associação com redução imediata das doses de fenobarbital se ocorrer sedação e determinação dos níveis plasmáticos de fenobarbital quando apropriado.

- Lítio: VALPAKINE não tem efeito sobre os níveis séricos de lítio.

- Primidona: VALPAKINE aumenta os níveis plasmáticos da primidona, com acentuação dos seus efeitos indesejáveis (como sedação). Após uso prolongado, esses efeitos cessam. O acompanhamento clínico e adaptação eventual da posologia da primidona são recomendados, mais particularmente no início da associação.

- Fenitoína: VALPAKINE diminui a concentração plasmática total da fenitoína. Além disso, o valproato de sódio aumenta a concentração da forma livre de fenitoína, podendo produzir sinais de superdosagem (o ácido valpróico desloca a fenitoína dos seus locais de ligação proteico-plasmáticos e diminui seu catabolismo hepático). Recomenda-se acompanhamento clínico. Na dosagem plasmática da fenitoína, a forma livre que deve ser avaliada.

- Carbamazepina: foi relatada toxicidade clínica após administração de valproato de sódio em conjunto com carbamazepina. O valproato pode potencializar o efeito tóxico da carbamazepina. Recomenda-se monitorização clínica especialmente no início da terapia combinada com ajuste de dose quando apropriado.

- Lamotrigina: VALPAKINE reduz o metabolismo da lamotrigina e aumenta sua meia-vida em quase duas vezes. Esta interação pode levar ao aumento a toxicidade da lamotrigina, particularmente em rash cutâneo. Portanto, monitorização clínica é recomendada e a dose deve ser ajustada (a dose de lamotrigina deve ser reduzida) quando necessário.

- Zidovudina: O valproato pode aumentar a concentração plasmática de zidovudina levando a um aumento de sua toxicidade.

- Felbamato: o ácido valpróico pode diminuir o clearance médio de felbamato em até 16%.

- Olanzapina

O ácido valpróico pode diminuir a concentração plasmática da olanzapina.

- Rufinamida

O ácido valpróico pode levar a um aumento no nível plasmático da rufinamida. Este aumento depende da concentração do ácido valpróico. Deve-se ter cuidado, em particular nas crianças, já que este efeito é maior nesta população.

- Etosuximida: aumento da concentração plasmática de etosuximida. Recomenda-se monitorização da concentração plasmática da etosuximida durante terapia combinada com valproato.

- Nimodipina: o valproato de sódio inibe o metabolismo da nimodipina.

Efeitos de outros medicamentos sobre o valproato

Os antiepiléticos com efeito indutor enzimático (incluindo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) diminuem as concentrações séricas do ácido valproico. Em caso de terapia combinada, deve-se ajustar as doses de acordo com a resposta clínica e níveis sanguíneos.

Por outro lado a combinação de felbamato e valproato diminui o clearance de ácido valproico entre 22 e 50% e, consequentemente, aumenta sua concentração plasmática de ácido valproico. Portanto, a dose de valproato deve ser monitorizada.

- O nível sérico do ácido valpróico pode aumentar em caso de administração concomitante com fenitoína ou fenobarbital. Assim, os pacientes tratados com esses dois medicamentos devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais e sintomas de hiperamonemia.

Mefloquina aumenta o metabolismo do ácido valproico e tem um efeito convulsivo. Por isso, crises epiléticas podem ocorrer em casos de terapia combinada.

Em caso de uso concomitante de valproato e agentes de alta ligação proteica (ácido acetilsalicílico), pode ocorrer o aumento dos níveis séricos de ácido valproico livre.

Monitorização da taxa de protrombina deve ser executada em caso de uso concomitante de fator anticoagulante dependente de vitamina K.

Em caso de uso concomitante com cimetidina ou eritromicina, os níveis séricos de ácido valproico podem aumentar (como resultado da redução do metabolismo hepático).

Clonazepam: existem alguns relatos de crises de ausência após uso concomitante de clonazepam e valproato de sódio.

Carbapenêmicos (panipenem, meropenem, imipenem etc.): diminuições nos níveis sanguíneos de ácido valproico foram reportadas quando coadministrados com agentes carbapenêmicos resultando em uma diminuição de 60 a 100% dos níveis de ácido valpróico em 2 dias, algumas vezes associada às convulsões. Devido ao início rápido e à extensão da diminuição, deve ser evitada administração concomitante de agentes carbapenêmicos em pacientes estabilizados com ácido valproico (vide “Advertências”). Se o tratamento com esses antibióticos não puderem ser evitados, monitorização dos níveis sanguíneos de ácido valpróico deve ser realizada.

A rifampicina pode diminuir os níveis do ácido valpróico no sangue resultando em uma deficiência do efeito terapêutico. Portanto, o ajuste da posologia de VALPAKINE pode ser necessário quando coadministrado com rifampicina.

-Os inibidores de protease

Os inibidores de protease, tais como lopinavir, ritonavir, diminuem o nível plasmático de valproato, quando co-administrados.

-Colestiramina

A colestiramina pode levar a uma diminuição no nível plasmático de valproato, quando co-administrados.

Outras interações

A administração concomitante do valproato e topiramato ou acetazolamida está associada com encefalopatia e/ou hiperamonemia. Os pacientes tratados com estes dois fármacos devem ser cuidadosamente monitorados para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamêmica.

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

O valproato geralmente não possui efeito indutor enzimático. Como consequência, o valproato não reduz a eficácia de agentes estroprogestativos em mulheres recebendo contraceptivos hormonais.

Interações medicamento-substância química

Álcool: o valproato de sódio pode potencializar os efeitos sedativos de drogas que afetam o SNC.

Interações em testes laboratoriais e de diagnóstico

Uma vez que o valproato é excretado principalmente através dos rins, em parte, sob a forma de corpos cetônicos, o teste de excreção de corpos cetônicos nos pacientes diabéticos pode gerar resultados falsos positivos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VALPAKINE comprimido revestido deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de 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

Comprimido revestido branco, redondo e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

VALPAKINE deve ser ingerido preferencialmente durante ou logo após as refeições. Você deve tomar os comprimidos de VALPAKINE com líquido, por via oral.

A posologia diária deve ser ajustada de acordo com a idade e peso corporal. A resposta de cada paciente ao valproato de sódio também deve ser considerada. A correlação entre a dosagem diária, concentração sérica e eficácia não foi totalmente estabelecida e a dose ideal deve ser baseada principalmente na resposta clínica.

A dose diária deve ser dividida em 2 ou mais vezes de preferência durante as refeições:

Uso em adolescentes e adultos: VALPAKINE 500 MG: a dose diária é de 20 a 30 mg/kg.

- Início do tratamento com VALPAKINE:

No caso de paciente já em tratamento com outros antiepiléticos, iniciar progressivamente o uso de VALPAKINE de modo a atingir a dose ótima em aproximadamente duas semanas. A seguir, reduzir as terapêuticas associadas de acordo com o controle obtido.

Em se tratando de paciente que não esteja tomando outro antiepilético à ascensão da posologia deverá ser feita por aumentos sucessivos a cada 2 ou 3 dias de maneira a obter a dose ótima em aproximadamente uma semana.

Populações especiais

Insuficiência renal: Em pacientes com insuficiência renal, pode ser necessária uma diminuição da dose já que a ligação do valproato de sódio à albumina sérica é menor. A monitorização das concentrações plasmáticas pode ser enganosa e por isso, o ajuste de dose deve ser feito de acordo com a monitorização clínica (vide “Advertências e Precauções”).

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes

VALPAKINE deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de epilepsia. O tratamento só deve ser iniciado se outros tratamentos forem ineficazes ou não tolerados (vide “Advertências e Precauções”) e os benefícios e riscos devem ser cuidadosamente reconsiderados nas consultas de acompanhamento do tratamento. Preferencialmente, VALPAKINE deve ser prescrito em monoterapia e na dose eficaz mais baixa, se possível, com a formulação de liberação prolongada. A dose diária deve ser dividida em pelo menos duas doses únicas durante a gravidez.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

- Distúrbios congênitos, familiares e genéticos (vide “Gravidez”).

- Distúrbios do sangue e sistema linfático

Comum: anemia e trombocitopenia (vide “Precauções”).

Incomum: pancitopenia, leucopenia.

Rara: deficiência na medula óssea, incluindo aplasia pura de hemácias, agranulocitose, anemia macrocítica, macrocitose.

- Investigações

Rara: redução dos fatores de coagulação (pelo menos um), testes anormais de coagulação (como aumento do tempo da protrombina, aumento do tempo da tromboplastina parcial, aumento no tempo da trombina, aumento do INR) (vide “Precauções e Gravidez”), deficiência de biotina/deficiência de biotinidase.

- Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: tremor

Comum: distúrbios extrapiramidais, torpor*, sonolência, convulsão*, comprometimento da memória, dor de cabeça, nistagmo.

Incomum: coma*, encefalopatia*, letargia*, parkinsonismo reversível, ataxia, parestesia.

Rara: demência reversível associada à atrofia cerebral reversível, distúrbios cognitivos.

*Torpor e letargia levando, às vezes, ao coma transitório (encefalopatia). Eles foram isolados ou associados com um aumento na ocorrência de convulsões no momento da terapia e diminuíram com a interrupção do tratamento ou redução da dose. Esses casos ocorreram, na maioria das vezes, durante terapia combinada (em particular com fenobarbital ou topiramato) ou após súbito aumento da dose de valproato de sódio.

- Distúrbios do labirinto e audição

Comum: surdez.

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Incomum: derrame pleural.

- Distúrbios gastrintestinais

Muito comum: náusea.

Comum: vômito, distúrbio da gengiva (principalmente hiperplasia gengival), estomatite, dor na parte superior do abdome e diarreia ocorrem frequentemente em alguns pacientes no início do tratamento, mas desaparecem em geral, em alguns dias, mesmo sem interrupção do tratamento.

Incomum: pancreatite, algumas vezes letal (vide “Advertências”).

- Distúrbios renais e urinários

Incomum: insuficiência renal.

Rara: enurese, nefrite tubulointersticial, Síndrome de Fancioni reversível, mas o mecanismo de ação não é conhecido.

- Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Comum: hipersensibilidade, alopecia transitória e/ou relacionada à dose, alterações no leito ungueal e unhas.

Incomum: angioedema, rash, distúrbio capilar (tais como textura capilar anormal, alteração na cor do cabelo, crescimento anormal do cabelo).

Rara: necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, síndrome DRESS (erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos).

- Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo

Incomum: diminuição da densidade óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em terapia prolongada com VALPAKINE. O mecanismo pelo qual o valproato afeta o metabolismo ósseo não está elucidado.

Rara: lúpus sistêmico eritematoso (vide “Precauções e Advertências”), rabdomiólise (vide “Precauções”).

- Distúrbios endócrinos

Incomum: Síndrome da Secreção Inapropriada de ADH (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, alopecia com padrão masculino e/ou aumento de andrógeno).

Rara: hipotireoidismo (vide “Gravidez”).

- Distúrbios do metabolismo e nutrição

Comum: hiponatremia, ganho de peso. O aumento de peso deve ser cuidadosamente monitorado uma vez que é um fator de risco para a síndrome de ovário policístico (vide “Advertências e Precauções”).

Rara: hiperamonemia. Casos isolados e moderados de hiperamonemia sem alteração nos testes de função hepática podem ocorrer e não devem ser motivo de descontinuação do tratamento. Hiperamonemia associada com sintomas neurológicos também foi reportada. Em ambos os casos, outras investigações devem ser consideradas (vide “Precauções”), obesidade.

- Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos)

Rara: síndrome mielodisplástica.

- Distúrbios vasculares

Comum: hemorragia (vide “Precauções e Gravidez”).

Incomum: vasculite.

- Distúrbios gerais

Incomum: hipotermia, edema periférico não severo.

- Distúrbios hepatobiliares

Comum: lesão hepática (vide “Advertências”).

- Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário

Comum: dismenorreia.

Incomum: amenorreia.

Rara: infertilidade masculina, ovários policísticos.

- Distúrbios psiquiátricos

Comum: estado confusional, alucinação, agressividade*, agitação*, distúrbio de atenção*.

Rara: comportamento anormal*, hiperatividade psicomotora*, distúrbio de aprendizagem*.

*Estas reações adversas são principalmente observadas na população pediátrica.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

O quadro clínico de intoxicação aguda maciça geralmente inclui coma com hipotonia muscular, hiporreflexia, miose, diminuição das funções respiratórias e acidose metabólica, hipotensão e colapso/choque circulatório.

São descritos óbitos com superdosagem maciça; entretanto, um desfecho favorável é o mais comum. Os sintomas são variáveis e crises epiléticas foram reportadas na presença de níveis plasmáticos muito altos de valproato. Casos de hipertensão intracraniana relacionados a edema cerebral foram reportados.

A presença de sódio nas formulações de valproato pode levar a hipernatremia quando administrados em superdose.

Conduta

As medidas a serem empreendidas em meio hospitalar são sintomáticas:

- Lavagem gástrica, pode ser útil até 10 a 12 horas após a ingestão;
- Acompanhamento cardiorrespiratório.

A naloxona foi usada com sucesso em alguns casos isolados. Em caso de superdosagem maciça, hemodiálise e hemoperfusão foram utilizadas com êxito.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS 1.1300.1053

Farm. Resp: Silvia Regina Brollo - CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca registrada

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB150115

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/04/2014	0302714/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2014	0302714/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? / 10. SUPERDOSE	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML 500 MG COM REV CT FR VD AMB X 40
13/02/2015	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2015	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2015	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / CONTRAINDICAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML 500 MG COM REV CT FR VD AMB X 40

							<p>USAR ESTE MEDICAMENTO? / ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS</p>		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--