

ZYVALPREX

(divalproato de sódio)

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda

Comprimido com Revestimento Entérico

250mg e 500mg

Bula do Paciente

Zyvalprex
divalproato de sódio

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZYVALPREX

divalproato de sódio

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de:

250 mg: embalagem com 20 comprimidos revestidos.

500 mg: embalagem com 20 comprimidos revestidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS
VIA ORAL

COMPOSIÇÃO

Zyvalprex (divalproato de sódio) 250 mg comprimido revestido contém:

divalproato de sódio268,993 mg

(equivalente a 250 mg de ácido valproico)

Excipientes: amido, amidoglicolato de sódio, povidona, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina, estearato de magnésio, polimetacrílico-copoliacrilato de etila, ácido cítrico, talco e opadry.

Zyvalprex (divalproato de sódio) 500 mg comprimido revestido contém:

divalproato de sódio537,985 mg

(equivalente a 500 mg de ácido valproico)

Excipientes: amido, amidoglicolato de sódio, povidona, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina, estearato de magnésio, polimetacrílico-copoliacrilato de etila, ácido cítrico, talco e opadry.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Transtorno Afetivo Bipolar (TAB): Zyvalprex (divalproato de sódio) é destinado ao tratamento de episódios de mania associados ao TAB, com ou sem características psicóticas, em pacientes adultos.

Os sintomas típicos de um episódio de mania (período distinto de humor anormalmente e persistentemente elevado, expansivo ou irritável) incluem: agitação, diminuição da necessidade de sono, pensamentos acelerados, aceleração do ritmo da emissão das palavras, hiperatividade motora, fuga de ideias, grandiosidade, prejuízo da crítica, agressividade e possível hostilidade.

Epilepsia: Zyvalprex (divalproato de sódio) é destinado, isoladamente ou em combinação a outros medicamentos, no tratamento de pacientes (adultos e crianças acima de 10 anos) com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada quanto em associação com outros tipos de crises convulsivas, e no tratamento de quadros de ausência simples e complexa. Ausência simples é definida como breve perda dos sentidos ou perda de consciência, acompanhada por determinadas descargas epiléticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. Ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

Migrânea (Enxaqueca): Zyvalprex (divalproato de sódio) é destinado ao tratamento de prevenção da enxaqueca em pacientes adultos. Não há evidências de que seja útil no tratamento agudo de enxaquecas. Uma vez que o ácido valproico pode ser perigoso para o feto, divalproato de sódio não deve ser considerado para mulheres com potencial de engravidar a não ser que o medicamento seja essencial para o gerenciamento da sua condição médica.

Zyvalprex (divalproato de sódio) é contraindicado para o uso na profilaxia de enxaquecas por mulheres grávidas.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O divalproato de sódio é a substância ativa de Zyvalprex. Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

O tratamento com Zyvalprex, em alguns casos, pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se alcançar os efeitos benéficos.

Seu médico dará a orientação no seu caso.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Zyvalprex (divalproato de sódio) é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao divalproato de sódio ou aos demais componentes da fórmula do produto;
- Doença ou disfunção no fígado significativas;
- Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG; ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG;
- Conhecido distúrbio do ciclo da ureia (DCU);
- Doença do sangue conhecida como Porfíria.

Zyvalprex (divalproato de sódio) é contraindicado na profilaxia de enxaqueca por mulheres grávidas.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Gerais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia (redução no número de plaquetas) (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Trombocitopenia**”) e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente. Os pacientes com indicação de cirurgias eletivas que estão recebendo divalproato de sódio devem ser monitorados pelo médico com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação antes da cirurgia.

Evidências de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação é um indicativo para a redução da dose ou interrupção da terapia.

Uma vez que o divalproato de sódio pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas da concentração plasmática de valproato e medicamentos concomitantes são recomendadas durante a terapia inicial (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações Medicamentosas**”). Foram relatadas alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de valproato. Desconhece-se o significado clínico desse fato. Ideação suicida pode ser uma manifestação de transtornos psiquiátricos preexistentes e pode persistir até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Supervisão de pacientes de alto risco deve acompanhar a terapia medicamentosa inicial.

Há estudos “in vitro” que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV (citomegalovírus) em certas condições experimentais. A consequência clínica se houver, não é conhecida. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo valproato ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

Houve raros relatos de medicação residual nas fezes, alguns dos quais ocorreram em pacientes com distúrbios gastrointestinais anatômicos (incluindo ileostomia ou colostomia) ou distúrbios gastrointestinais funcionais com períodos de trânsito gastrointestinal diminuído. Alguns relatos de medicação residual ocorreram no contexto da diarreia. Em pacientes que apresentaram medicação residual nas fezes, recomenda-se avaliação do nível plasmático de valproato e a monitorização das condições clínicas do paciente. Se clinicamente indicado, tratamento alternativo pode ser considerado.

Os pacientes com deficiência subjacente de carnitina-palmitoil transferase (CPT) tipo II devem ser avisados do alto risco de rabdomiólise durante o tratamento com valproato.

Hepatotoxicidade (toxicidade no fígado): casos de insuficiência do fígado resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo ácido valproico. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento. Hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, letargia (perda da sensibilidade), edema facial (inchaço facial), anorexia (falta de apetite) e vômitos. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Na presença destes sintomas, o médico deve ser imediatamente procurado para uma avaliação. Testes de função do fígado deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado,

especialmente durante os primeiros seis meses. No entanto, os médicos não devem confiar totalmente na bioquímica sérica, uma vez que estes exames nem sempre apresentam alterações, sendo, portanto, fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos cuidadosos.

Deve-se ter muito cuidado quando divalproato de sódio for administrado em pacientes com história anterior de doença no fígado. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas, com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica, podem ter um risco particular de desenvolver hepatotoxicidade. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção do fígado significativa, suspeita ou aparente.

Em alguns casos, a disfunção do fígado progrediu apesar da descontinuação do medicamento (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

Valproato de sódio é contraindicado em pacientes com conhecida desordem da mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada a POLG (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

Insuficiência hepática (do fígado) aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença do fígado têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.

Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensoriomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Pancreatite (inflamação no pâncreas): casos de pancreatite envolvendo risco à vida foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais a óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato. Pacientes e responsáveis devem estar cientes que dor abdominal, náusea (enjoo), vômitos e/ou anorexia (falta de apetite), podem ser sintomas de pancreatite. Na presença destes sintomas, o médico deve ser imediatamente procurado para uma avaliação.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU): foi relatada encefalopatia hiperamonêmica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue), algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia (um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência da enzima ornitina-transcarbamilase). Antes de iniciar o tratamento com valproato, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:

- 1) aqueles com história de encefalopatia (alterações das funções do cérebro) inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
- 2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia (perda temporária ou completa da sensibilidade e do movimento), episódios de irritabilidade extrema, ataxia (falta de coordenação dos movimentos), baixos níveis de ureia sanguínea, intolerância proteica;
- 3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
- 4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue) inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES**”).

DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato”).

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilépticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilépticos foi observado logo em uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilépticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras porém, as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para condições psiquiátricas foram similares. Pacientes tratados com um antiepiléptico para qualquer indicação devem ser monitorados para emergências ou piora da depressão, comportamento ou pensamentos suicidas, e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento.

Epilepsia e muitas outras doenças para as quais os antiepilépticos são prescritos estão associadas com morbidade e um aumento no risco de comportamento e pensamentos suicidas. Pacientes, seus responsáveis e familiares devem ser informados que os antiepilépticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento ou o surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) podem reduzir as concentrações séricas de valproato a níveis subterapêuticos, resultando em perda de controle das crises. Os níveis séricos de valproato devem ser monitorados frequentemente após o início da terapia com carbapenêmicos. As concentrações séricas de valproato devem ser frequentemente monitoradas após o início do tratamento com carbapenem. Tratamento alternativo com antibacterianos e anticonvulsivantes deve ser considerado se os níveis séricos de valproato apresentarem queda significativa ou deterioração do controle das crises (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações Medicamentosas – Antibióticos Carbapenêmicos**”).

Trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas): a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado pelo médico contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Disfunção hepática: ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hepatotoxicidade**”.

Hiperamonemia (excesso de amônia no organismo): foi relatada o excesso de amônia em associação com a terapia com valproato e pode estar presente mesmo com testes de função do fígado normais.

Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamônica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue) inexplicável, letargia (perda temporária ou completa da sensibilidade e do movimento), vômitos e mudanças no status mental durante o tratamento com Zyvalprex (divalproato de sódio) devem ser tratados imediatamente, e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia (queda de temperatura do corpo abaixo do normal) (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hipotermia**”). Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato deve ser descontinuada.

Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemia devem ser iniciadas, e os pacientes devem ser submetidos à investigação para determinar possíveis distúrbios do ciclo da ureia (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Distúrbios do ciclo da ureia e Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato**”). Elevações sem sintomas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma pelo médico. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato deve ser considerada.

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: a administração concomitante de topiramato e de ácido valproico foi associada com hiperamonemia (excesso de amônia no organismo), com ou sem encefalopatia (alterações das funções do cérebro), nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isoladamente. Os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente

alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia (perda temporária ou completa da sensibilidade e do movimento) ou vômitos.

Hipotermia (queda de temperatura do corpo abaixo do normal) também pode ser uma manifestação de hiperamonemia (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hipotermia**”). Na maioria dos casos, os sintomas e sinais são diminuídos com descontinuidade de uma ou outra droga. Este evento adverso não é devido a uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.

Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial do fígado reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e ácido valproico pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Distúrbios do ciclo da ureia e Hiperamonemia**”). Pacientes e responsáveis devem ser informados sobre os sinais e sintomas associados à encefalopatia hiperamônêmica, requerendo avaliação médica se esses sintomas ocorrerem.

Hipotermia (queda da temperatura central do corpo para menos de 35°C): a hipotermia tem sido relatada em associação com a terapia com valproato em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - Interações medicamentosas – topiramato**”). Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades abdominais incluindo letargia (perda temporária ou completa da sensibilidade e do movimento), confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoração e avaliação clínica devem incluir análise dos níveis de amônia no sangue.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade em múltiplos órgãos: foram raramente relatadas com associação temporal próxima após o início da terapia com o valproato em adultos e em pacientes pediátricos (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora houvesse um número limitado de relatórios, muitos destes casos resultaram em hospitalização e pelo menos, uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio eram diversos; entretanto, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos. Outras manifestações associadas podem incluir linfadenopatia (aumento dos gânglios), hepatite (inflamação no fígado), anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades hematológicas (ex, aumento da concentração de eosinófilos, redução do número de plaquetas e quantidade baixa de neutrófilos no sangue), prurido (coceira), nefrite (inflamação dos tecidos do rim), oligúria (volume menor de urina), síndrome hepatorrenal, artralgia (dor nas articulações) e astenia (fraqueza). Como o distúrbio é variável

em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o valproato deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado pelo médico. Embora a existência de sensibilidade cruzada com outras drogas que produzem esta síndrome não seja clara, a experiência com drogas associadas a hipersensibilidade de múltiplos órgãos indicaria que isso é possível.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças pré-existentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.

Não existe informação suficiente disponível para discernir sobre a segurança e eficácia de divalproato de sódio para a prevenção de enxaquecas em pacientes acima de 65 anos. Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso em crianças: a segurança e a eficácia do divalproato de sódio para o tratamento de mania aguda não foram estudadas em indivíduos abaixo de 18 anos de idade, bem como também não foram avaliadas para a profilaxia da enxaqueca em indivíduos abaixo de 16 anos de idade. A segurança e eficácia de divalproato de sódio liberação prolongada no tratamento de crises parciais complexas e crises de ausência simples e complexas não foram avaliadas em crianças menores de 10 anos de idade. Crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade (toxicidade no fígado) fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o divalproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento.

Mulheres com potencial para engravidar: Devido ao risco para o feto de malformação congênita maior (incluindo defeito no tubo neural), o ácido valproico deve ser considerado para mulheres com potencial para engravidar somente depois que os riscos forem discutidos extensamente com a paciente e pesados com os benefícios potenciais do tratamento.

Isto é especialmente importante quando o uso de ácido valproico é considerado para condições não associadas geralmente com dano permanente ou morte (por exemplo, migrânea).

Mulheres com potencial para engravidar devem usar contraceptivos efetivos enquanto usam ácido valproico.

Uso durante a gravidez e amamentação: Como o ácido valproico tem sido associado com certos tipos de defeitos no nascimento, pacientes mulheres em idade fértil devem ser alertadas dos riscos associados ao uso de ácido valproico durante a gravidez. O ácido valproico é contraindicado durante a gravidez para mulheres tratadas para profilaxia de migrânea.

Mulheres que sofrem de epilepsia ou desordem bipolar que estão grávidas ou que planejam engravidar não devem ser tratadas com ácido valproico a não ser que outros tratamentos tenham falhado no controle adequado dos sintomas ou são de outra forma inaceitáveis. Nessas mulheres, o benefício do tratamento com ácido valproico durante a gravidez pode superar os riscos.

Medicamentos antiepilépticos não devem ser descontinuados bruscamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para impedir convulsões maiores, pois existe grande possibilidade de desencadeamento de estado de mal epilético com hipóxia contínua e risco à vida. Em casos individuais nas quais a severidade e frequência das convulsões são tais que a retirada do medicamento não representa uma séria ameaça para o paciente, a descontinuação da droga pode ser considerada antes e durante a gravidez. No entanto, não se pode dizer com segurança que mesmo pequenas convulsões não apresentam alguns riscos para o desenvolvimento do embrião ou feto.

Risco associado ao ácido valproico

Grávidas: relatos indicaram que o ácido valproico pode produzir efeitos teratogênicos, tais como defeitos no tubo neural (por exemplo, malformação na coluna vertebral) nos fetos de mulheres tomando o medicamento durante a gravidez.

Há dados que sugerem uma incidência aumentada de malformações congênitas associadas com o uso do ácido valproico durante a gravidez, quando comparada com algumas outras drogas antiepilépticas.

Consequentemente Zyvalprex (divalproato de sódio) deve ser considerado para mulheres com potencial para engravidar somente depois que os riscos forem discutidos extensamente com a paciente e pesados de encontro aos benefícios potenciais do tratamento.

Há vários relatos na literatura clínica que indicam que o uso de medicamentos anticonvulsivantes em geral, durante a gravidez, resulta em um aumento da incidência de defeitos congênitos no feto.

Portanto, os anticonvulsivantes só devem ser administrados a mulheres com potencial para engravidar se demonstrarem claramente serem essenciais no tratamento de suas crises convulsivas. A incidência de defeitos no tubo neural no feto pode ser aumentada em gestantes que receberem valproato durante o primeiro trimestre da gravidez. Outras anormalidades congênitas (defeitos crânio-faciais, malformações cardiovasculares, desenvolvimento insuficiente da uretra e anormalidades envolvendo vários sistemas corporais), compatíveis ou incompatíveis com a vida, foram relatadas. Dados de um estudo mostraram um aumento da incidência de malformações em crianças nascidas de mães expostas à monoterapia com valproato durante a gravidez. Os dados disponíveis indicam que este efeito depende da dose. O ácido valproico pode causar decréscimo no QI após exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. Estudos epidemiológicos publicados têm indicado que crianças expostas à valproato em ambiente intrauterino têm pontuações menores no teste cognitivo do que crianças expostas em ambiente intrauterino a outro antiepiléptico ou não exposto a antiepiléptico. Um estudo de coorte prospectivo realizado nos Estados Unidos e Reino Unido com crianças de 6 anos de idade mostrou que a exposição fetal ao valproato tem relação dose-dependentes com capacidades cognitivas reduzidas comparados a outros antiepiléptico em monoterapia.

Houve relatos de atraso de desenvolvimento, autismo e/ou transtornos do espectro do autismo nos filhos das mulheres expostas ao valproato durante a gravidez. A exposição em útero ao valproato foi associada à atrofia do cérebro com variados níveis/manifestações do comprometimento neurológico, incluindo retardo do desenvolvimento e prejuízo psicomotor (ver “**8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

Recém-nascidos: Grávidas recebendo valproato podem desenvolver anormalidades de coagulação, incluindo redução do número de plaquetas, distúrbio na coagulação do sangue e/ou diminuição dos fatores de coagulação, que podem resultar em complicações hemorrágicas no neonato, incluindo morte.

Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorizados cuidadosamente. Insuficiência hepática resultando em morte de um recém-nascido e de um lactente foi relatada após o uso de valproato durante a gravidez. Houve relatos de baixa concentração de açúcar no sangue e de hipotireoidismo em neonatos cujas mães receberam valproato durante a gestação.

A síndrome de abstinência (como, em particular, agitação, irritabilidade, hiperexcitabilidade, jitteriness, hipercinesia, problemas de tonicidade, tremores, convulsões e distúrbios alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos cujas mães tomaram valproato durante o último trimestre de gestação.

Testes para detectar defeitos do tubo neural e outros usando procedimentos atualmente aceitos deverão ser considerados como parte da rotina pré-natal em mulheres em idade fértil recebendo valproato.

Amamentação: O valproato é excretado no leite materno, por isso o médico deve pensar na possibilidade de suspender a amamentação quando o ácido valproico for administrado a uma mulher que esteja amamentando.

Indicação Transtorno Afetivo Bipolar e Epilepsia: o potencial benefício da droga em mulheres grávidas pode ser aceitável, apesar de seus riscos potenciais.

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

Indicação Migrânea (Enxaqueca): o risco de utilização em mulheres grávidas supera claramente qualquer possível benefício da droga.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Uma vez que o divalproato de sódio pode produzir depressão do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias que apresentam esse mesmo efeito (por exemplo, álcool), os pacientes não devem se ocupar de tarefas de risco, como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, até que se tenha certeza de que não fiquem sonolentos com o uso deste medicamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas do fígado, particularmente aqueles que elevam os níveis das glicuroniltransferases (ex., ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato.

Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450 (ex. os antidepressivos) deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato. Devido a essas alterações em sua depuração, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados.

Medicamentos com importante potencial de interação

ácido acetilsalicílico: a fração livre de valproato aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato, administrado como monoterapia. Cuidados devem ser observados se valproato e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significativa na concentração no sangue de valproato foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex., ertapenem, mipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As

concentrações no sangue de valproato devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias alternativas devem ser consideradas, caso a concentração de valproato no sangue caia significativamente ou haja piora no controle das crises.

felbamato: um estudo envolvendo a co-administração de felbamato com valproato em pacientes com epilepsia revelou um aumento no pico de concentração média de valproato de 35% comparado com a administração isolada de valproato. Uma diminuição na dosagem de valproato pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.

rifampicina: um estudo de co-administração de dose única de valproato, 36 horas após uso diário de rifampicina, revelou aumento de 40% na depuração de valproato oral. Neste caso, a dose de valproato deve ser ajustada, quando necessário.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica antiácidos: um estudo envolvendo a coadministração de valproato com antiácidos comumente usados (ex: hidróxidos de magnésio e alumínio) não revelou efeito na extensão da absorção do valproato.

clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo valproato revelou um aumento de 15% dos níveis plasmáticos do valproato.

haloperidol: um estudo envolvendo a administração de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo valproato não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de valproato.

cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos

O valproato é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da influência do valproato sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. Esta lista não é definitiva uma vez que novas interações são continuamente relatadas.

Medicamentos com importante potencial de interação

amitriptilina/nortriptilina: o uso concomitante de valproato e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. A monitoração dos níveis de amitriptilina deve ser considerada para pacientes recebendo valproato concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.

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

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

diazepam: o valproato desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de valproato aumentou a fração livre de diazepam. A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.

etossuximida: o valproato inibe o metabolismo de etossuximida. Pacientes recebendo valproato e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorados em relação às alterações das concentrações séricas de ambas as substâncias.

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

fenobarbital: o valproato inibe o metabolismo do fenobarbital. Há evidências de depressão grave do sistema nervoso central, com ou sem elevações significativas das concentrações séricas de barbiturato ou de valproato. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbituratos deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida, quando necessário.

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

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

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

topiramato: administração concomitante de valproato e topiramato foi associada a hiperamonemia (excesso de amônia no organismo), com ou sem encefalopatia (alterações das funções do cérebro) (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Desordens do ciclo da ureia, Hiperamonemia e encefalopatia associadas ao uso concomitante de topiramato e Hiperamonemia**”). A administração concomitante de topiramato com valproato também foi associada com hipotermia em pacientes que já haviam tolerado cada medicamento isoladamente. O nível de amônia no sangue deve ser medido em pacientes com início relatado de hipotermia (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hipotermia e Hiperamonemia**”).

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

zidovudina: em alguns pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu em 38% após a administração de valproato; a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.

quetiapina: a co-administração de valproato e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia (redução no número de neutrófilos no sangue) ou leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue).

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

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

clozapina: em pacientes psicóticos, não foram observadas interações quando o valproato foi administrado concomitantemente com clozapina.

Lítio: a co-administração de valproato e lítio não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.

lorazepam: a administração de lorazepam concomitante com valproato foi acompanhada por uma diminuição de 17% na depuração plasmática do lorazepam.

olanzapina: a administração de dose única de olanzapina com divalproato de sódio em comprimidos revestidos de liberação prolongada ER não afetou a C_{máx} ou meia-vida de eliminação de olanzapina. Entretanto, a ASC de olanzapina apresentou-se 35% menor na presença de divalproato de sódio em comprimidos revestidos de liberação prolongada. A relevância clínica destas observações é desconhecida.

contraceptivos orais esteroidais: a administração de uma dose única de etinilestradiol /levonorgestrel em mulheres em tratamento com valproato por 2 meses, não revelou qualquer interação farmacocinética.

Exame laboratorial

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

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

Ingestão concomitante com outras substâncias: não ingerir Zyvalprex (divalproato de sódio) concomitantemente com bebidas alcoólicas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Zyvalprex (divalproato de sódio) deve ser conservado em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz e umidade.

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 características organolépticas

Zyvalprex (divalproato de sódio) 250mg e 500mg apresentam-se como comprimidos com revestimento entérico de cor branca, com formato arredondado e borda biconvexa chanfrada, com superfície plana de ambos os lados. Os comprimidos devem ser isentos de defeitos físicos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os comprimidos de Zyvalprex (divalproato de sódio) são para uso oral e não devem ser mastigados ou triturados.

As doses mínima e máxima de valproato que podem ser administradas com segurança ao paciente são, respectivamente, 10-15 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia. Seu médico dará a orientação necessária para o seu tratamento.

Transtorno Afetivo Bipolar

A dose inicial recomendada é de 750 mg/dia administrados em doses divididas. A dose deve ser aumentada pelo médico o mais rápido possível para se atingir a dose terapêutica mais baixa capaz de produzir o efeito clínico desejado ou a faixa de concentração plasmática desejada. Concentrações plasmáticas máximas foram geralmente atingidas em 14 dias. A dose máxima recomendada é de 60mg/kg/dia. Embora seja senso comum que o tratamento farmacológico após a resposta aguda em mania seja desejável, tanto para a manutenção da resposta inicial quanto para a prevenção de novos episódios maníacos, não há dados obtidos sistematicamente para dar suporte aos benefícios de Zyvalprex (divalproato de sódio) no tratamento prolongado (isto é, além de 3 semanas).

Epilepsia

A dose inicial recomendada é de 10-15 mg/kg/dia (única exceção nas crises de ausência simples e complexas – 15mg/kg/dia) , devendo ser aumentada, pelo médico, de 5 a 10 mg/kg/semana até a obtenção da resposta clínica desejada, não ultrapassando a dose de 60 mg/kg/dia, administrados em doses diárias divididas (2 a 3 vezes ao dia) para alguns pacientes. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia (não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses superiores a essa).

Em caso de uso concomitante de medicamentos antiepiléticos (tanto durante conversão para monoterapia quanto durante tratamento adjuvante), as dosagens desses podem ser reduzidas pelo médico em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada no começo do tratamento com divalproato de sódio ou atrasada por uma a duas semanas em casos em que exista a preocupação de ocorrência de crises com a redução. A velocidade e duração desta redução do medicamento antiepilético concomitante pode ser muito variável e os pacientes devem ser monitorados rigorosamente durante este período com relação a aumento da frequência das convulsões.

Como o valproato pode interagir com estas ou com outros medicamentos anticonvulsivantes coadministrados, recomenda-se a realização de determinações periódicas da concentração plasmática destes medicamentos durante a fase inicial do tratamento. Não foi estabelecida uma boa correlação entre dose diária, concentração sérica e efeito terapêutico; no entanto, concentrações séricas terapêuticas de valproato para a maioria dos pacientes com epilepsia tem variado entre 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações maiores ou menores. Seu médico dará a orientação necessária para o seu tratamento.

Interrupção do tratamento: Os anticonvulsivantes não devem ser descontinuados abruptamente nos pacientes para os quais estes fármacos são administrados para prevenir convulsões tipo grande mal, pois há grande possibilidade de precipitar um estado de mal epilético, com subsequente má oxigenação cerebral e risco de morte. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser prejudicial ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

Migrânea

A dose inicial recomendada é de 250 mg duas vezes ao dia (durante uma semana) sendo que alguns pacientes podem se beneficiar com doses de até 1000 mg uma vez ao dia (após a primeira semana). A faixa de dose eficaz de Zyvalprex (divalproato de sódio) comprimidos de liberação entérica varia de 500 a 1000 mg/dia nestes pacientes.

Populações especiais

Pacientes idosos: em pacientes idosos a dose deve ser aumentada mais lentamente e com monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos.

Reduções da dose ou interrupção do tratamento com Zyvalprex (divalproato de sódio) devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva e ingestão de alimento ou líquidos diminuídos. A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer-se de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Entretanto, se estiver próximo do horário de tomar a próxima dose do medicamento, pule a dose esquecida.

Não tome dois comprimidos de uma única vez para compensar a dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Transtorno Afetivo Bipolar

Os eventos adversos foram usualmente leves ou moderados na intensidade, porém algumas vezes foram graves o suficiente para o tratamento ser interrompido.

Os eventos adversos reportados por pacientes em uma taxa de incidência maior do que 5% foram: vômito, enjôo, sonolência, tontura, lesões acidentais, fraqueza, dor abdominal, indigestão, erupções cutâneas, dor nas costas, dor de cabeça, dor inespecífica, constipação, diarreia, tremor e faringite.

Os eventos adversos a seguir foram reportados por mais de 1% mas não mais que 5% dos pacientes tratados com divalproato de sódio em estudos clínicos controlados:

Gerais: dor torácica, calafrios, calafrios e febre, cistos, febre, infecção, dor e rigidez no pescoço.

Cardiovasculares: pressão alta, pressão baixa, palpitações, hipotensão postural, aumento da frequência cardíaca e dilatação dos vasos sanguíneos.

Gastrointestinais: falta de apetite, incontinência fecal, flatulência, inflamação no sistema gastrointestinal, inflamação na língua e abscesso periodontal.

Hematológicas: hematomas.

Metabólicas/Nutricionais: inchaço e edema periférico.

Musculoesqueléticas: dor nas articulações, artrose, câibras nas pernas e contrações musculares.

Neurológicas/Psiquiátricas: sonhos anormais, marcha anormal, agitação, confusão, falta de coordenação dos movimentos, ausência total de reação aos estímulos exteriores, depressão, visão dupla e incapacidade de articular as palavras de maneira correta, alucinações, aumento da rigidez muscular, movimentos diminuídos ou lentos da musculatura do corpo, insônia, sensações cutâneas sem estimulação, reflexos aumentados, movimentos involuntários anormais que podem ocorrer com o uso prolongado de antipsicóticos, anormalidades de pensamentos e vertigens.

Respiratórias: falta de ar e rinite.

Dermatológicas: queda de cabelo, lupus eritematoso discóide, pele seca, furunculose, erupção máculopapular e seborreia.

Sensoriais: olho vago, conjuntivite, surdez, olhos ressecados, dor nos olhos, dor de ouvido e zumbidos.

Urogenitais: cólica menstrual, dificuldade para urinar e incontinência urinária.

Epilepsia

O divalproato foi geralmente bem tolerado, sendo que a maioria dos eventos adversos foi considerada leve a moderada. A intolerância foi a principal razão para a descontinuação nos pacientes tratados com divalproato de sódio. Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilépticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os eventos adversos são associados ao divalproato de sódio somente ou à combinação deste com outros medicamentos antiepilépticos.

Os eventos adversos relatados por $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com divalproato de sódio como terapia adjuvante para crises parciais complexas foram: enjoo, dor de cabeça, fraqueza, vômito, sonolência, tremor, tontura, dor abdominal, visão dupla, diarreia, ambliopia/embaçada, síndrome gripal, infecção respiratória, perda do apetite, indigestão, falta de coordenação dos movimentos, movimentos involuntários e rápidos do globo ocular, labilidade emocional, alteração no pensamento, queda de cabelo, perda de peso, febre, constipação, perda da memória, bronquite e rinite.

Os eventos adversos que requerem tratamento emergencial, reportados por $\geq 5\%$ dos pacientes que ingeriram altas doses de divalproato de sódio e para aqueles eventos adversos que ocorreram em maior proporção no grupo de baixa dose de divalproato de sódio como monoterapia para crises parciais complexas são: dor de cabeça, tremor, enjoo, sonolência, redução do número de plaquetas no sangue, perda de cabelo, diarreia, vômito, fraqueza, infecção respiratória, tontura, insônia, dor abdominal, perda de apetite, indigestão, nervosismo, ganho de peso, inchaço periférico, faringite, ambliopia/visão embaçada, zumbido, amnesia, movimentos involuntários e rápidos do globo ocular, hematoma, depressão e falta de ar.

Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilépticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao divalproato de sódio somente ou à combinação deste com outros medicamentos antiepilépticos.

Os seguintes eventos adversos foram reportados por mais de 1% mas menos que 5% dos pacientes tratados com divalproato de sódio nos estudos controlados para crises parciais complexas:

Gerais: dor nas costas, dor no peito e mal estar.

Cardiovasculares: taquicardia, pressão alta e palpitação.

Gastrointestinais: aumento do apetite, flatulência, vômito com sangue, arroto, inflamação do pâncreas e abscesso periodontal.

Hematológicas: manchas vermelhas não salientes da pele.

Metabólicos/Nutricionais: AST e ALT aumentadas.

Musculoesqueléticas: dor muscular, contração muscular, dor nas articulações, câibra na perna, fraqueza muscular.

Neurológicas/Psiquiátricas: ansiedade, confusão, alteração na marcha, sensações cutâneas sem estimulação, aumento da rigidez muscular, incoordenação, alteração nos sonhos e transtorno de personalidade.

Respiratórias: sinusite, tosse aumentada, pneumonia e sangramento nasal.

Dermatológicas: vermelhidão da pele, prurido e pele seca.

Sensoriais: alteração no paladar, na visão e audição, surdez e otite média.

Urogenitais: incontinência urinária, inflamação nos tecidos da vagina, cólica menstrual, ausência de menstruação e aumento do volume urinário.

Migrânea

A maioria dos eventos adversos foram consideradas como leves ou moderados. Os eventos adversos relatados como sendo a razão principal para interrupção do tratamento com divalproato de sódio foram: queda de cabelo, enjoo ou vômitos, ganho de peso, tremor, sonolência, elevação de transaminases (AST e/ou ALT) e depressão.

Os eventos adversos que tiveram incidência acima de 5% foram: náusea, indigestão, diarreia, vômito, dor abdominal, aumento do apetite, fraqueza, sonolência, tontura, tremor, ganho de peso, dor nas costas, queda de cabelo, dor inespecífica, infecção, síndrome gripal e faringite.

Os eventos adversos a seguir relatados tiveram uma incidência maior que 1%, porém menor que 5% em estudos clínicos controlados:

Geraiis: dor torácica, calafrios, febre, inchaço da face e mal estar.

Cardiovasculares: dilatação dos vasos sanguíneos.

Gastrointestinais: perda de apetite, constipação, flatulência, boca seca, alterações gastrointestinais inespecíficas e doenças da cavidade bucal.

Hematológicas: hematomas.

Metabólicas/Nutricionais: inchaço periférico e aumento de transaminases (ALT, AST).

Musculoesqueléticas: câibras nas pernas e dor muscular.

Neurológicas/Psiquiátricas: sonhos anormais, perda da memória, labilidade emocional, confusão, depressão, insônia, nervosismo, sensações cutâneas sem estimulação, alterações da fala, anormalidades de pensamentos e vertigens.

Respiratórias: tosse, falta de ar, sinusite e rinite.

Dermatológicas: coceira e erupção cutânea.

Sensoriais: conjuntivite, alterações auditivas e do paladar e zumbidos.

Urogenitais: inflamação da bexiga, sangramento vaginal anormal que não se deve à menstruação e hemorragia vaginal.

Outras populações de pacientes

Os eventos adversos que foram relatados com todas as formas de dosagem de valproato em estudos clínicos sobre o tratamento de epilepsia, ou em relatos espontâneos e de outras fontes, são listados a seguir:

Gastrointestinais: os efeitos colaterais mais frequentemente relatados no início do tratamento são náusea, vômito e indigestão. São efeitos usualmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarreia, dor abdominal e prisão de ventre e problemas na gengiva (principalmente, o aumento da gengiva) foram relatados. Tanto falta de apetite com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de peso também foram relatados. A administração de comprimidos revestidos de divalproato de sódio de liberação entérica pode resultar na redução dos eventos adversos gastrointestinais em alguns pacientes.

Neurológicas: foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento com valproato isoladamente, porém, esses são mais frequentes em pacientes recebendo terapias combinadas. A sedação geralmente diminui com a redução de outros medicamentos antiepiléticos administrados concomitantemente. Foram relatados tremores (podem ser dose-relacionados), alucinações, falta de coordenação dos movimentos, dor de cabeça, movimentos involuntários e rápidos do globo ocular, visão dupla, movimentos espasmódicos involuntários, áreas sem visão dentro do campo de visão, dificuldade na articulação das palavras, vertigem, confusão, incoordenação motora, perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do organismo, vertigem, incoordenação motora, comprometimento da memória, desordem cognitiva e parkinsonismo. Raros casos de coma ocorreram em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital. Em raros casos, alterações das funções do cérebro, com febre desenvolveu-se logo após a introdução da monoterapia com valproato, sem evidência de disfunção hepática ou níveis plasmáticos altos inapropriados de valproato. Embora a recuperação tenha sido descrita após a suspensão do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamonêmica, particularmente em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia subjacente (ver “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Distúrbios do Ciclo da Ureia e Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato e Hiperamonemia”).

A exposição intrauterina ao valproato foi associada à atrofia cerebral com variados níveis/manifestações do comprometimento neurológico, incluindo retardo do desenvolvimento e prejuízo psicomotor (ver “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Dermatológicas: perda temporária de cabelos, problemas relacionados aos cabelos (como alterações de cor, anormalidades na textura e no crescimento dos cabelos), erupções cutâneas, fotossensibilidade, coceira generalizada, eritema multiforme, e síndrome de Stevens-Johnson. Casos raros de doença cutânea potencialmente letal na qual a camada superior da pele desprende-se em camadas foram relatados, incluindo um caso fatal num lactente de seis meses de idade recebendo valproato e vários outros medicamentos

concomitantes. Reações cutâneas sérias foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações Medicamentosas - Lamotrigina**”).

Psiquiátricas: instabilidade emocional, depressão, psicose, agressividade, hostilidade, hiperatividade psicomotora, agitação, distúrbio de atenção, comportamento anormal, desordem do aprendizado e deterioração do comportamento.

Musculoesqueléticas: fraqueza - foi verificado em estudos, relatos de diminuição de massa óssea, levando potencialmente a osteoporose (diminuição da massa óssea) e osteopenia (diminuição da densidade óssea), durante tratamento por longo período com medicações anticonvulsivantes, incluindo o valproato. Alguns estudos indicaram que o suplemento de cálcio e vitamina D pode ser benéfico à pacientes crônicos em terapia com valproato.

Hematológicas: redução do número de plaquetas no sangue e inibição da fase secundária da agregação plaquetária podem ser refletidos em alteração do tempo de sangramento, pequeno ponto vermelho no corpo, hematomas, sangramento do nariz ou hemorragia (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Geral e Interações Medicamentosas - Varfarina**”). Aumento no número dos linfócitos relativo, aumento do tamanho das hemácias, distúrbio na coagulação do sangue, diminuição de glóbulos brancos do sangue, aumento da concentração de eosinófilos no sangue, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, supressão da medula óssea, diminuição das células do sangue, anemia aplásica, agranulocitose e deficiência de enzimas no organismo intermitente foram notadas.

Hepáticas: são frequentes pequenas elevações das enzimas transaminases (AST e ALT) e de DHL, que parecem estar relacionadas às doses. Ocasionalmente, os resultados de exames de laboratório incluem também aumentos de bilirrubina sérica e alterações de outras provas de função hepática. Tais resultados podem refletir toxicidade do fígado potencialmente grave (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hepatotoxicidade**”).

Endócrinas: menstruação irregular, ausência de menstruação secundária, aumento das mamas, produção de leite fora do período pós-parto ou de lactação e inchaço da glândula parótida.

Hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, padrão masculino de calvície, e/ou aumento no nível de andrógenos) e testes anormais da função da tireoide, incluindo hipotireoidismo (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Geral**”). Existem raros relatos espontâneos de doença do ovário policístico. A relação causa e efeito não foi estabelecida.

Pancreáticas: foi relatada inflamação no pâncreas aguda em pacientes recebendo valproato, incluindo raros casos fatais (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Pancreatite**”).

Metabólicas: excesso de amônia no organismo (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hiperamonemia**”), redução do sódio no sangue e secreção do hormônio antidiurético alterados. Existem raros relatos de distúrbio da função excretora dos rins ocorrendo principalmente em crianças. Diminuição das concentrações de carnitina também foi observada, embora a relevância clínica deste achado seja desconhecida. Elevada concentração plasmática de glicina foi associada a evolução fatal em um paciente com hiperglicinemia não cetótica preexistente.

Urogenitais: micção noturna, insuficiência renal, nefrite tubulo-intersticial e infecção do trato urinário.

Sensoriais: perda auditiva, irreversível ou reversível, foi relatada; no entanto, a relação causa e efeito não foi determinada. Dor de ouvido também foi relatada.

Neoplásicas benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos): Síndrome mielodisplásica (grupo de doenças do sangue) .

Respiratórias, torácicas e mediastinais: acumulação excessiva de fluido na cavidade pleural.

Outras: reação alérgica, reação alérgica grave, inchaço de extremidades, lupus eritematoso, rabdomiólise, deficiência de biotina/biotinidase, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, inflamação no ouvido, diminuição na frequência cardíaca, inflamação da parede do vaso sanguíneo, febre e temperatura corporal menor que a normal.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESSE MEDICAMENTO?

Não tome doses superiores às recomendadas pelo médico.

Doses de Zyvalprex (divalproato de sódio) acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio do coração, pressão baixa e colapso/choque circulatório e coma profundo. Nesses casos, o paciente deverá ser encaminhado imediatamente para cuidados médicos.

A presença de teor de sódio nas formulações de Zyvalprex pode resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.

Em situações de superdosagem, a hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma remoção significativa do medicamento. O benefício da lavagem gástrica ou vômito irá variar de acordo com o tempo de ingestão.

Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção de fluxo urinário adequado. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de doses elevadas de valproato de sódio sobre o sistema nervoso central, entretanto, como a naloxona pode, teoricamente reverter os efeitos antiepiléticos do valproato de sódio, deve ser usada com precaução em pacientes epiléticos.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Nº de Registro M.S. 1.5651.0018

Farmacêutica Responsável: Ana Luísa Coimbra de Almeida

CRF-RJ nº 13227

Fabricado por:

CADILA HEALTHCARE LIMITED.

Sarkhej-Bavla N.H. No8 A – Moraiya,

Tal: Sanand Ahmedabad – Índia

Mfg. Lic Nº G/1486

Importado por:

ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA.

Estrada Governador Chagas Freitas, 340

Ilha do Governador – Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 05.254.971/0001-81

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800 282 11 27

www.zydusbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

N. Lote, Fabricação e Validade. Vide Cartucho.



Histórico de Alteração da 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	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/2012	-	-	-	-	-	-