IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Neurofarma
divalproato de sódio
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de liberação prolongada 250 mg: embalagem com 60 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de liberação prolongada 500 mg: embalagem com 30 ou 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL / USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada 250 mg contém: divalproato de sódio..... 269,10 mg excipientes* q.s.p. I comprimido *Cada 269,10 mg de divalproato de sódio equivalem a 250 mg de ácido valproíco.

*Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, dióxido de silício, álcool polivinílico, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol, talco e sorbato de potássio.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada 500 mg contém: divalproato de sódio..... 538,10 mg excipientes* q.s.p. I comprimido *Cada 538,10 mg de divalproato de sódio equivalem a 500 mg de ácido valproíco

*Excipientes: hipromelose, lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício, álcool polivinílico, estearato de magnésio vegetal, dióxido de titânio, macrogol, talco, sorbato de potássio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? Mania: divalproato de sódio é indicado para o tratamento de episódios agudos de mania ou mistos associados ao transtorno afetivo bipolar (TAB), com ou sem características psicóticas, em pacientes adultos.

Os sintomas típicos de um episódio de mania (período no qual o paciente pode apresentar humor anormalmente e persistentemente elevado, expansivo ou irriável) incluem: agitação, diminuição da necessidade de sono, pensamentos acelerados, aceleração do ritmo da fala, hiperatividade motora, fuga de ideias, grandiosidade, prejuízo da crítica, agressividade e possível hostilidade. **Epilepsia:** divalproato de sódio é indicado 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 ou em associação com outros tipos de crises. Também é indicado isoladamente ou em combinação, a outros medicamentos no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.

Prevenção da Enxaqueca: divalproato de sódio é indicado para a prevenção da enxaqueca em pacientes adultos. Não há evidências de que seja útil no tratamento agudo de enxaquecas.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? O divalproato de sódio é a substância ativa do divalproato de sódio. O divalproato de sódio é dissociado em ion valproato no trato gastrointestinal. O tratamento com divalproato de sódio, 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? Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com:

- Condição hipersensibilidade ao divalproato de sódio ou demais componentes da fórmula;
- Doença ou disfunção no fígado significativas;
- Condição Síndrome de *Alpers-Huttenlocher* e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir a Síndrome;
- Distúrbio do ciclo da uréia (DCU) – desordem genética rara que pode resultar em acúmulo de amônia no sangue;
- Porfiria – distúrbio genético raro que afeta parte da hemoglobina do sangue;
- Deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida com hipocarnitemia não corrigida.

Este medicamento é contraindicado na prevenção da enxaqueca em mulheres grávidas e mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. Quando este medicamento é utilizado para prevenção da enxaqueca o risco de utilização em mulheres grávidas supera claramente qualquer possível benefício da droga.

Categoria de risco: X
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.
A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Gerais: recomenda-se fazer contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente, pois pode haver alteração nas plaquetas e coagulação sanguínea. O aparecimento de hemorragia, manchas rosas ou desordem na capacidade natural de coagulação do paciente são indicativos para a redução da dose ou interrupção da terapia. Este medicamento pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente.

Hipersensibilidade (toxicidade no fígado) /Disfunção hepática: houve casos fatais de insuficiência do fígado em pacientes recebendo ácido valproíco, usualmente durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando o medicamento for administrado em pacientes com história anterior de doença no fígado. Toxicidade no fígado grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, estado de apatia, inchaço facial, falta de apetite e vômito. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas, incluindo distúrbios mitocondriais, como deficiência de carnitina, distúrbios do ciclo da uréia, mutações no gene **POLG** (ver item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?), com doença convulsiva grave associada a retardar mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem ter um risco particular de desenvolver toxicidade no fígado. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal é muito consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção do fígado signifiativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção do fígado progrediu apesar da descontinuação do medicamento. Na presença destes sintomas, o médico deve ser imediatamente procurado.

Pancreatite (inflamação no pâncreas): pacientes e responsíves devem estar cientes que dor abdominal, enjoo, vômito e/ou falta de apetite, podem ser sintomas de pancreatite. Na presença destes sintomas, deve-se procurar o médico imediatamente, pois casos de pancreatite envolvendo risco à vida foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam divalproato de sódio. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, e outros após vários anos de uso. Houve casos nos quais a pancreatite ocorreu após nova tentativa com divalproato de sódio.

Pacientes com suspeita ou conhecida doença mitocondrial: insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de *Alpers-Huttenlocher*) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome. Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado encefalopatia inexplícvel, epilepsia refrataria (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regresso psicomotor, neuropatia sensoratoria axonal, miopatia, ataxia cerebral, oftalmoplegia, ou migraína 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 4 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária, o divalproato 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 divalproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Comportamento e ideação suicida: pacientes tratados com divalproato de sódio devem ser monitorados para emergências ou piora da depressão, pensamentos sobre automutilação, comportamento ou pensamentos suicidas e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento. Ideação suicida pode ser uma manifestação de transtornos psiquiátricos preexistentes e pode persistir até que ocorra remissão significante dos sintomas. Existem relatos de aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas nestes pacientes. Este risco foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiépilepticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. A supervisão de pacientes de alto risco deve acontecer durante a terapia medicamentosa inicial. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: o uso concomitante de divalproato de sódio com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado. **Trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas):** a trombocitopenia pode estar relacionada à dose. O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá ser considerado pelo seu médico contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos. **Hiperamônia (excesso de amônia no organismo):** foi relatado o risco de amônia em associação com o uso de divalproato de sódio e pode estar presente mesmo com testes de função do fígado normais. Pacientes que desenvolvem sinais ou sintomas de alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue inexplícável, estado de apatia, vômito e mudanças no status mental durante o tratamento com este medicamento devem ser tratados imediatamente, e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamônia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipertemia (queda de temperatura do corpo abaixo do normal). Se a amônia estiver elevada, o tratamento deve ser descontinuado. Elevações de amônia sem sintomas são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma pelo médico. Se a elevação persistir a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da uréia (DCU): foi relatada encefalopatia hiperamoniêmica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue), algumas vezes fatal, após o início do tratamento com divalproato de sódio em pacientes com distúrbios do ciclo da uréia.

Pacientes com risco de hipocarnitemia (deficiência de carnitina): a administração de divalproato de sódio pode desencadear a ocorrência ou agravamento de hipocarnitemia que pode resultar em hiperamônia (que pode levar a encefalopatia hiperamoniêmica). Outros sintomas como toxicidade hepática, hipoglicemia hipercetótica, miopatia incluindo cardiomiopatia, rabdomiólise e síndrome de Fanconi foram observados, principalmente em pacientes com fatores de risco para hipocarnitemia ou hipocarnitemia pré-existente. Pacientes com risco aumentado de hipocarnitemia quando tratados com divalproato incluem pacientes com distúrbios metabólicos, como distúrbios mitocondriais relacionados à carnitina, deficiência na ingestão nutricional de carnitina, pacientes com menos de 10 anos de idade, uso concomitante de medicamentos conjugados com pivalato ou de outros antiépilepticos. O médico deve ser informado sobre quaisquer sinais de hiperamônia, como ataxia, alteração da consciência, vômitos, para investigação adicional. A suplementação de carnitina deve ser considerada quando forem observados sintomas de hipocarnitemia.

Hipernúmia (queda da temperatura central do corpo para menos de 35°C): tem sido relatada associada à terapia com divalproato de sódio, em conjunto e no ausência de hiperamônia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato em conjunto, após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do tratamento em pacientes que desenvolvem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia (estado de apatia), confusão, coma, e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e respiratório.

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

Reação de hipersensibilidade em múltiplos órgãos: foram relacionadas relatos após o início da terapia com o valproato em adultos e crianças. Os pacientes tipicamente, mas não exclusivamente, apresentaram febre e reações de sensibilidade na pele, com envolvimento de outros órgãos. Outras manifestações associadas podem incluir aumento dos glânglios, inflamação no fígado (hepatite), resultados de testes de função do fígado, anormalidades hematológicas, coecia, inflamação dos tecidos do rim, volume menor de urina, síndrome hepatorenal (envolvendo o fígado e os rins), dor de cabeça, artculações e 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.

Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiépilepticas, alguns pacientes ao invés de apresentar uma melhora

no quadro convulsivo, podem apresentar uma piora reversível da frequência e severidade do quadro convulsivo (incluindo o estado epilético) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, aconselha-se consultar o seu médico imediatamente.

Aumento do risco de câncer: não é conhecido até o momento. **Aumento do risco de mutações:** houve algumas evidências de que a frequência de aberrações cromossômicas poderia estar associada com epilepsia.

Fertilidade: a administração de divalproato de sódio pode afetar a fertilidade em homens. Nos poucos casos em que o divalproato de sódio foi trocado / descontinuado ou a dose diária reduzida, a diminuição em potencial de fertilidade masculina foi relatada como reversível na maioria, mas não em todos os casos, e concepções bem-sucedidas também foram observadas.

Amenoreia (ausência de menstruação), ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres. **Resíduos de medicamentos nas fezes:** foram raramente relatados. É recomendado que a concentração sanguínea de valproato seja checada em pacientes que apresentam resíduos do medicamento nas fezes.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso em idosos: uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos

relato ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.

Em pacientes idosos, a dose 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 medicamento 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 a profilaxia da migraína não foram estudadas em indivíduos abaixo de 18 anos. A segurança e a eficácia do divalproato de sódio para o tratamento de crises parciais complexas, crises de ausência simples e complexa e crises múltiplas, que inclui crises de ausência não foram estudadas em pacientes pediátricos abaixo de 10 anos. O uso de divalproato de sódio de liberação estendida não é recomendado para a prevenção de enxaqueca em crianças. Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, divalproato de sódio só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes. Crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de toxicidade no fígado fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o divalproato de sódio tem um alto potencial de induzir doenças congênicas e crianças expostas ao produto durante a gravidez têm um alto risco de malformações congênicas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso.

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

Seu médico deve assegurar que:

- que as circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos;
- o potencial de gravidez seja avaliado para todas as pacientes do sexo feminino;
- a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de doenças congênicas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso em crianças expostas ao produto durante a gravidez;
- a paciente tenha entendido a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade;
- a paciente seja aconselhada na relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com divalproato de sódio;
- a paciente tenha entendido a necessidade de visitas regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em mania, epilepsia e/ou profilaxia da migraína;
- a paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos;
- a paciente tenha entendido os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de divalproato de sódio e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida;
- a paciente tenha recebido um guia do paciente.

Essas condições também devem ser avaliadas para mulheres que não são sexualmente ativas a não ser que o médico considere que existem razões convincentes que indiquem que não existe risco de gravidez.

Crianças e adolescentes do sexo feminino:

• o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informá-lo assim que a paciente utilizando divalproato de sódio fuve menstruada pela primeira vez (menarca);

• o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de doenças congênicas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao divalproato de sódio durante a gravidez;

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

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

Contraceptivos: mulheres em idade fértil que estejam utilizando divalproato de sódio devem utilizar métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com o produto. Essas pacientes devem estar providas de informações completas quanto à prevenção a gravidez e devem ser orientadas quanto ao risco da não utilização de métodos contraceptivos efetivos. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado.

Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão quanto a escolha do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e aderência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenoreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

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

Planejamento da gravidez:

• Para a iniciação de Epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravide, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com divalproato de sódio e considerar alternativas terapêuticas. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos. Se a transição de tratamento não for possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto aos riscos do uso de divalproato para o bebê para suportar a paciente quanto a decisão de fazer um planejamento familiar.

Se, apesar dos riscos conhecidos de divalproato de sódio na gestação e após uma avaliação cuidadosa levando em consideração tratamentos alternativos, em circunstâncias excepcionais a paciente grávida poderá receber divalproato de sódio para o tratamento de epilepsia. Nesse caso recomenda-se que seja prescrita a menor dose eficaz, dividida em diversas doses menores a serem administradas durante o dia. É preferível a escolha da formulação de liberação prolongada para se evitar altos picos de concentração plasmática. • Para as indicações de Mania e Profilaxia da migraína, se a paciente estiver planejando engravidar, o médico especialista deverá ser consultado e o tratamento com divalproato de sódio deverá ser descontinuado e, se necessário, deverá ser feita uma a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos.

Caso a paciente engrvide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maiores e estado epilético com hipóxia podem acarretar risco de morte para a mãe e para o bebê. Todas as pacientes expostas ao divalproato de sódio durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especial para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações. As evidências disponíveis não indicam que a suplementação com folato antes da gestação possa prevenir o risco de defeitos no tubo neural, que podem ocorrer em qualquer gestação. O farmacêutico deve garantir que a paciente seja aconselhada a não descontinuar o tratamento com divalproato de sódio e consultar o médico imediatamente caso esteja planejando engravidar ou engravid.

Para tratamento de Mania e Epilepsia:

Categoria de risco: D

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

Mais formações congênicas: filhos de mulheres com epilepsia durante o uso de valproato com divalproato de sódio durante a gravidez apresentaram mais más formações congênicas. Esse risco é maior do que na população em geral (2-3%). Os tipos mais comuns de más formação incluem defeitos do tubo neural, distormorfia facial, fissura de lábio e palato, crânio-osteo, problemas cardíacos, defeitos dos rins, vias urinárias e genitais, defeitos nos membros e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo. A exposição no útero ao divalproato de sódio pode resultar em má formação ocular que foi reportada juntamente com outras más formações congênicas. Essa má formação ocular pode afetar a visão.

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

Transtornos de desenvolvimento: a exposição ao divalproato de sódio durante a gestação pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O exato período gestacional predisposto a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída.

Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao divalproato de sódio durante a gestação têm um maior risco de apresentar transtornos relacionados ao autismo em comparação com a população geral. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao valproato durante a gestação apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) comparado com a população em geral.

Risco em neonatos:

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos de mães que utilizaram divalproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas do sangue), hipofibrinogenemia (diminuição do fibrinogênio do sangue) e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. A albrifinogenemia (caso em que o sangue não coagula normalmente) também foi relatada e pode ser fatal. A contagem plaquetária, testes de função de coagulação e a utilização de valproato não foram investigados em neonatos.

- Casos de hipoglicemia (baixos níveis de açúcar no sangue) foram relatados em recém-nascidos de mães que utilizaram divalproato de sódio durante o terceiro trimestre da gravidez.

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

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

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

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: uma vez que o divalproato de sódio pode produzir alterações do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias com efeito semelhante, por exemplo álcool, os pacientes não devem realizar 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

Medicamentos que administrados junto ao valproato podem alterar sua depuração:

Ritonavir, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona): aumentam a depuração do valproato.

Antidepressivos: pouco efeito na depuração do valproato.

Medicamentos com importante potencial de interação quando usados junto ao valproato, levando a alterações das concentrações do valproato no sangue:

Acidocetilsalicílico: concentração de valproato no sangue pode aumentar.

Antibióticos carbapenêmicos (ex: **ertapenem, imipenem e meropenem**): pode levar a redução significante de valproato no sangue.

Colistiramina: pode levar a uma diminuição nos níveis de valproato no sangue.

Contraceptivos hormonais contendo estrogênio: pode haver diminuição de valproato no sangue e aumento das crises epiléticas.

Felbamato: pode levar ao aumento de valproato no sangue.

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

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

Inibidores da prótase (ex: **lopinavir, ritonavir e outros**): podem diminuir os níveis de valproato no sangue.

Rifampicina: pode levar ao aumento de valproato no sangue.

Medicamentos conjugados com pivalato: A administração concomitante de medicamentos conjugados com pivalato e valproato que diminuim os níveis de carnitina (como cefditoreno pivoxil, adelfovir dipivoxil, pivmecillinam e pivampicilina) podem desencadear a ocorrência de hipocarnitemia (ver item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?). Administração concomitante destes medicamentos com valproato não é recomendada. Pacientes nos quais a coadministração não pode ser evitada devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de hipocarnitemia.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância: antacídios, cimetidina, ranitidina, clorpromazina, haloperidol, paracetamol, clozapina, lítio, lorazepam, olanzapina, rufinamida.

Medicamentos com outras interações:

Amiripitilina/nortriptilina: o uso concomitante de divalproato de sódio e amiripitilina raramente foi associado com toxicidade. Considerar a diminuição da dose de amiripitilina/nortriptilina na presença de valproato.

Carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): níveis sanguíneos de CBZ diminuiram 17% enquanto os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na administração em conjunto do divalproato de sódio e da CBZ em pacientes epiléticos.

Clozapepam: o uso concomitante de divalproato de sódio e de clozapepam pode levar a estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

Diazepam: a administração conjunta de divalproato de sódio aumentou a fração livre de diazepam.

Etossuximida: o divalproato de sódio inibe o metabolismo de etossuximida.

Lamotrigina: sua dose deverá ser reduzida quando administrada em conjunto com divalproato de sódio.

Fenobarbital: o divalproato de sódio inibe o metabolismo do fenobarbital. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbitaluro devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade neurológica.

Fenitoína: Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de divalproato de sódio e fenitoína em pacientes com epilepsia. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.

Primidona: e metabolizada em barbitaluro e, portanto, pode também estar envolvida em interação semelhante à do divalproato de sódio com fenobarbital.

Propofol: pode ocorrer interação significante entre divalproato de sódio e propofol, levando a aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando administrado em conjunto com divalproato de sódio, a dose de propofol deve ser reduzida.

Nimodipina: tratamento em conjunto com ácido valproíco pode aumentar a concentração sanguínea de nimodipino até 50%.

Tolbutamida: aumento de tolbutamida em pacientes tratados com divalproato de sódio.

Canabidol: interação medicamentosa entre valproato e canabidol pode resultar em um risco aumentado de elevação das transaminases (enzimas do fígado) hepático adequado deve ser realizado quando o valproato é usado com canabidol e redução de dose ou descontinuação devem ser considerados em caso de anomalias significativas dos parâmetros hepáticos.

Topiramato e/ou acetazolamida: administração em conjunto com divalproato de sódio foi associada a hiperamonomia (excesso de amônia no organismo), e/ou encefalopatia (alterações das funções do cérebro), além de hipotermia (queda na temperatura do corpo abaixo do normal). Os sintomas de encefalopatia por hiperamônia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência ou na função cognitiva ou vômito. Pessoas com atividade mitocondrial alterada do fígado podem requerer maior atenção.

Varfarina: o divalproato de sódio aumentou a fração de varfarina no sangue.

Zidovudina: em alguns pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu após a administração de divalproato de sódio.

Quetiapina: em conjunto com divalproato de sódio pode aumentar o risco de neutropenia (redução no número de neutrófilos no sangue) ou leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue).

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

Irritação gastrointestinal: administrar o medicamento juntamente com a alimentação, ou uma elevação gradual da dose a partir de um baixo nível de dose inicial pode evitar a irritação gastrointestinal.

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 QUANT