

LEPS ER
(divalproato de sódio)

Torrent do Brasil Ltda.

Comprimido Revestido de Liberação Prolongada

250 mg

500 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

LEPS ER[®] divalproato de sódio

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LEPS ER[®]
divalproato de sódio

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

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

Comprimidos revestidos de liberação prolongada 500 mg: embalagens com 30 e 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de LEPS ER[®] 250 mg contém:

divalproato de sódio.....269,05 mg
(equivalente a 250 mg de ácido valproico)

Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, hietelose, dióxido de titânio e macrogol.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de LEPS ER[®] 500 mg contém:

divalproato de sódio.....538,10 mg
(equivalente a 500 mg de ácido valproico)

Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, hietelose, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto, dióxido de titânio e hiprolase.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Mania: LEPS ER[®] é indicado para o tratamento de episódios de mania agudos ou mistos associados com transtornos afetivos bipolares, com ou sem características psicóticas.

Um episódio de mania é um período distinto de humor anormalmente e persistentemente elevado, expansivo ou irritável. Os sintomas típicos de mania incluem taquilalia, hiperatividade motora, redução da necessidade de dormir, fuga de ideias, grandiosidade, prejuízo da crítica, agressividade e possível hostilidade.

Um episódio misto é caracterizado pela presença simultânea de critérios diagnósticos para um episódio de mania e para um episódio depressivo (humor deprimido, perda do interesse ou prazer em quase todas as atividades).

A eficácia do divalproato de sódio de liberação prolongada foi baseada parcialmente em estudos de divalproato de sódio de liberação lenta para essa indicação e foi estabelecida em estudos de três semanas com pacientes que se enquadravam nos critérios da DSM-IV TR para transtorno afetivo bipolar I, tipo mania ou tipo misto, que foram hospitalizados com diagnóstico de mania aguda.

A segurança e eficácia de divalproato de sódio de liberação prolongada durante uso prolongado em mania, isto é, mais do que três semanas, não foram sistematicamente avaliadas nos estudos clínicos controlados. Portanto, os médicos que optam pelo uso de divalproato de sódio por períodos extensos deverão reavaliar continuamente a utilidade a longo prazo do medicamento para cada paciente.

Epilepsia: LEPS ER[®] é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao 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.

LEPS ER[®] também é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência. Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epiléticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

Profilaxia da Migrânea (Enxaqueca): LEPS ER[®] é indicado na profilaxia de enxaquecas em adultos. Não existe evidência de que o divalproato de sódio de liberação prolongada seja útil no tratamento agudo da enxaqueca. Uma vez que o ácido valproico pode ser perigoso para o feto, divalproato de sódio de liberação prolongada não deve ser considerado para mulheres em idade fértil a não ser que o medicamento seja essencial para o gerenciamento da sua condição médica.

LEPS ER[®] é contraindicado para o uso na profilaxia de enxaquecas por mulheres grávidas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Mania

A eficácia de divalproato de sódio de liberação prolongada para o tratamento de mania aguda foi demonstrada em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e por grupo paralelo de 3 semanas. O estudo foi elaborado para avaliar a segurança e eficácia de divalproato de sódio no tratamento do transtorno bipolar I, tipo mania ou tipo misto, em adultos.

O estudo incluiu pacientes (homens e mulheres) adultos que preencheram os critérios do DSM-IV-TR para transtorno bipolar I, tipo mania ou tipo misto e que foram hospitalizados por mania aguda. O divalproato de sódio de liberação prolongada foi iniciado com doses de 25 mg/kg/dia, administrados uma vez ao dia, aumentado para 500 mg/dia no dia 3, e então ajustado para atingir concentrações séricas de valproato em um intervalo de 85 a 125 mcg/mL. As doses médias de divalproato de sódio para os que completaram este estudo foram 2362 mg (variação: 500-4000), 2874 mg (variação: 1500-4500), 2993 mg (variação: 1500-4500), 3181 mg (variação: 1500-5000), e 3353 mg (variação: 1500-5500) nos dias 1, 5, 10, 15 e 21, respectivamente. A média da concentração de valproato foi de 96,5 µg/mL, 102,1 µg/mL, 98,5 µg/mL, 89,5 µg/mL nos dias 5, 10, 15 e 21, respectivamente. Os pacientes foram avaliados pela escala de Mania (Mania Rating Scale - MRS; pontuação varia de 0-52).

O divalproato de sódio de liberação prolongada foi estatisticamente superior ao placebo na redução da pontuação total de MRS.

Epilepsia

Crises Parciais Complexas (CPC)

A eficácia do divalproato de sódio na redução da incidência de crises parciais complexas (CPC) que ocorrem de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises foi estabelecida em dois ensaios controlados usando divalproato de sódio comprimidos revestidos.

Em um estudo multicêntrico, placebo-controlado, empregado como terapia adjuvante, 144 pacientes que apresentaram oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepiléticas originais, divalproato de sódio ou placebo.

Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos para um total de 16 semanas. A Tabela 1 descreve os achados.

Tabela 1			
Estudo de Terapia Adjuvante			
Incidência Média de CPC por 8 semanas			
Tratamento Adjuvante	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência Experimento
Divalproato de sódio	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5

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

A Figura 1 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução das taxas de crises

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

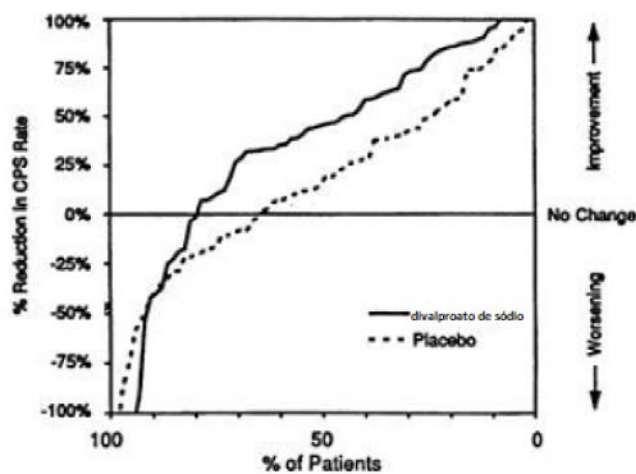


Figura 1

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepiléptica. O estudo comparou a incidência de CPCs entre os pacientes randomizados para receber altas ou baixas doses de tratamento. Os pacientes foram selecionados para participarem dos estudos somente se:

- 1) apresentassem duas ou mais CPCs por quatro semanas, durante um período de oito a doze semanas de monoterapia com doses adequadas de antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona); e
 - 2) pacientes que passaram por uma transição de duas semanas bem-sucedida para divalproato de sódio.
- Os pacientes foram então submetidos à ingestão das doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepiléptica concomitante, por um período de 22 semanas. Porém, menos de 50% dos pacientes finalizaram os estudos. Nos pacientes convertidos à monoterapia com divalproato de sódio, a média total das concentrações de valproato durante a monoterapia foram de 71 e 123 mcg/mL para a dose baixa e dose alta, respectivamente. A Tabela 2 apresenta os achados para todos os pacientes randomizados que passaram por pelo menos uma avaliação pós-randomização.

Tabela 2 - Estudo Monoterápico			
Incidência Média de CPC em 8 semanas			
Tratamento	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência na Fase de Randomização
Dose alta de divalproato de sódio	131	13,2	10,7*
Dose baixa de divalproato de sódio	134	14,2	13,8

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

A Figura 2 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução nas taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y do estudo monoterápico. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento mais efetivo é deslocada para a esquerda da curva que demonstra um tratamento menos efetivo.

Os resultados mostraram que a redução na incidência de CPCs foi significativamente maior quando administrada altas doses de divalproato de sódio. Por exemplo, quando da alteração da monoterapia de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou primidona para administração de doses elevadas de divalproato de sódio como monoterapia, 63% dos pacientes sofreram nenhuma alteração ou uma redução de taxas de epilepsia parcial complexa, em comparação com 54% dos pacientes que receberam doses mais baixas de divalproato de sódio.

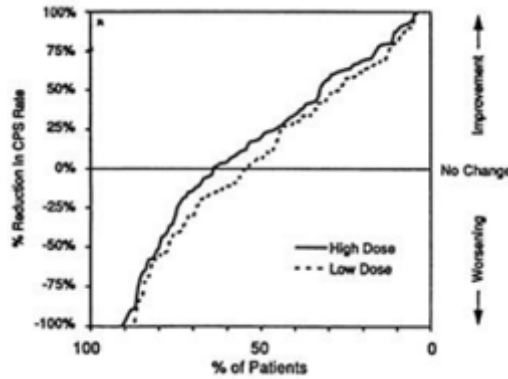


Figura 2

Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50mg/kg/dia em média, tiveram pelo menos um valor $\leq 75 \times 10^9$ plaquetas por litro. Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno na contagem normal das plaquetas. Nos pacientes restantes, a contagem de plaquetas normalizou-se com a continuidade do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia aparece aumentar significativamente em concentrações de valproato ≥ 110 mcg/mL em mulheres ou ≥ 135 mcg/mL em homens.

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico com valproato em pacientes idosos com demência (idade média=83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125 mg/dia para uma dose alvo de 20 mg/kg/dia. Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devidas à sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), houve consumo nutricional reduzido associado e perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior ureia sanguínea.

Profilaxia da Migrânea

Os resultados de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, demonstraram a eficácia do divalproato de sódio comprimidos revestidos na profilaxia da enxaqueca. Deste estudo, participaram pacientes com histórico de crises de enxaqueca, com ou sem aura que ocorreram duas vezes ou mais por mês pelos últimos três meses. Pacientes com cefaleia em crises ou dor de cabeça crônica diária foram excluídos dos estudos. Mulheres em idade fértil foram incluídas no estudo, desde que comprovassem o uso de um método contraceptivo eficaz.

Os pacientes que sofreram duas ou mais enxaquecas no período basal de quatro semanas foram escolhidos ao acaso para a administração de divalproato de sódio ou de placebo, na proporção 1:1 e tratados pelo período de doze semanas. Os pacientes iniciaram o tratamento com uma dose de 500 mg uma vez ao dia durante uma semana, que depois foi aumentada para 1000 mg uma vez ao dia, com a opção de diminuir a dose definitivamente para 500 mg uma vez ao dia durante a segunda semana de tratamento, caso ocorresse intolerância à medicação. Noventa e oito dos 114 pacientes tratados com divalproato (86%) e 100 dos 110 pacientes tratados com placebo (91%), por pelo menos duas semanas, mantiveram a dose de 1000 mg uma vez ao dia durante o período do tratamento. O resultado do tratamento foi avaliado com base na redução da enxaqueca após quatro semanas de tratamento, em comparação com o período inicial.

Pacientes (50 H e 187 M) com idade variando de 16 a 69 foram tratados com divalproato sódio de liberação prolongada (n = 122) ou placebo (n = 115). Quatro pacientes estavam abaixo dos 18 anos e três acima dos 65 anos de idade. Duzentos e dois pacientes (101 de cada grupo de tratamento) completaram o

período de tratamento. A taxa de redução média de enxaqueca, em quatro semanas de tratamento, foi de 1,2 a partir de uma base média de 4,4 com uso de divalproato de sódio de liberação prolongada, versus 0,6 a partir de uma base média de 4,2 com uso de placebo. A diferença entre a eficácia dos tratamentos foi estatisticamente significativa (veja a figura 3).

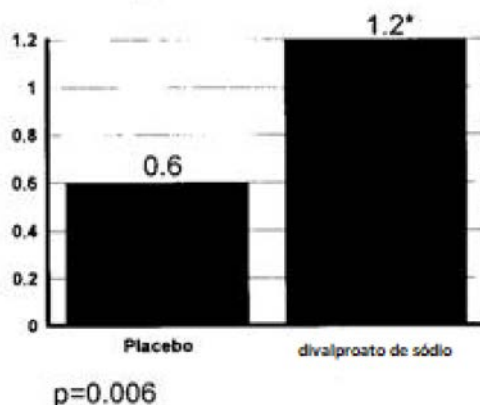


Figura 3
Taxa de redução média de enxaqueca, em quatro semanas de tratamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

O divalproato de sódio é um composto de coordenação estável de valproato de sódio e ácido valproico em uma relação molar de 1:1, formado durante a neutralização parcial do ácido valproico com 0,5 equivalente de hidróxido de sódio.

O divalproato de sódio é quimicamente desenhado como hidrogênio de sódio bis (2-propilpentanoato). O peso molecular de divalproato de sódio é de 310,41 e é caracterizado como um pó branco com odor característico. A sua fórmula empírica é $C_{16}H_{31}NaO_4$.

Farmacodinâmica

O divalproato de sódio é dissociado em íon valproato no trato gastrointestinal. O mecanismo pelo qual o valproato exerce seu efeito terapêutico não está bem estabelecido. Foi sugerido que sua atividade na epilepsia está relacionada ao aumento das concentrações cerebrais de ácido gama-aminobutírico (GABA).

Farmacocinética

Absorção e Biodisponibilidade: a biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de liberação prolongada de divalproato de sódio administrados em dose única após uma refeição foi de aproximadamente 90% em relação à infusão intravenosa. Quando administrados em doses equivalentes, a biodisponibilidade de divalproato de sódio de liberação prolongada é menor que a de divalproato de sódio comprimidos de liberação entérica. Em cinco estudos de doses múltiplas, realizados com indivíduos saudáveis (n = 82) e pacientes com epilepsia (n = 86), o comprimido de liberação prolongada, administrado uma vez ao dia em jejum ou imediatamente após refeições menores, teve uma biodisponibilidade média de 89% em relação aos comprimidos de liberação entérica administrados duas, três ou quatro vezes ao dia.

Nestes estudos, foram encontradas concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de valproato em média 4 a 17 horas após a ingestão de comprimidos de divalproato de sódio de liberação prolongada. Após múltiplas doses de divalproato de sódio de liberação prolongada, a concentração plasmática de valproato era 10% a 20% menor que a resultante da administração de divalproato de sódio administrado duas, três ou quatro vezes ao dia.

Conversão do divalproato de sódio para o divalproato de sódio de liberação prolongada: quando o divalproato de sódio de liberação prolongada é administrado em doses de 8 a 20% maior do que a dose total diária de divalproato de sódio, as duas formulações são bioequivalentes. Em dois estudos randomizados e cruzados, doses múltiplas diárias de divalproato de sódio foram de 8 a 20% maior do que a dose única diária do divalproato de sódio de liberação prolongada. Nestes estudos, o divalproato de sódio

de liberação prolongada e o divalproato de sódio foram equivalentes com respeito à área sob a curva (ASC, uma medida de extensão da biodisponibilidade). Adicionalmente, a $C_{\text{máx}}$ foi menor, e a $C_{\text{mín}}$ ou foi maior ou indiferente, para o divalproato de sódio de liberação prolongada, em relação ao divalproato de sódio.

Biodisponibilidade dos comprimidos de divalproato de sódio de liberação prolongada em relação aos comprimidos de divalproato de sódio, quando a dose de divalproato de sódio de liberação prolongada é de 8 a 20% maior do que a dose de divalproato de sódio.				
População do estudo	divalproato de sódio de liberação prolongada vs. divalproato de sódio	Biodisponibilidade relativa		
		ASC ₂₄	$C_{\text{máx}}$	$C_{\text{mín}}$
Voluntários saudáveis (n=35)	1000 & 1500 mg divalproato de sódio de liberação prolongada vs. 875 & 1250 mg divalproato de sódio	1,059	0,882	1,173
Pacientes com epilepsia e uso concomitante de drogas antiepilépticas indutoras de enzimas (n=64)	1000 & 5000 mg divalproato de sódio de liberação prolongada vs. 875 & 4250 mg divalproato de sódio	1,008	0,899	1,022

Foram avaliadas drogas antiepilépticas concomitantes, que induzem o sistema das isoenzimas do citocromo P450 (topiramato, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e lamotrigina), e não foram demonstradas alterações significativas na biodisponibilidade do valproato tanto para divalproato de sódio quanto para divalproato de sódio de liberação prolongada.

Distribuição:

Ligação às proteínas: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/mL para 18,5% com concentração de 130 mcg/mL. A ligação proteica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros fármacos (ex: ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar certas ligações proteicas de fármacos (ex: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida).

Distribuição no SNC: as concentrações de valproato no líquido aproximam-se das concentrações de valproato não ligado a proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).

Transferência placentária

O valproato atravessa a barreira placentária em espécies animais e em humanos:

- Em espécies animais, o valproato atravessa a placenta, numa extensão similar como em humanos.
- Em humanos, várias publicações avaliaram a concentração de valproato no cordão umbilical de neonatos no parto. A concentração sérica de valproato no cordão umbilical, que representando nos fetos, foi semelhante ou ligeiramente superior à das mães.

Metabolismo: o valproato é metabolizado quase que totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30% a 50% de uma dose administrada aparece na urina como conjugado glicuronídeo. A beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, metabolizando mais de 40% da dose. Geralmente, menos de 15% a 20% da dose administrada é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% da dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina. A relação entre dose e concentração total de valproato não é linear; a concentração não aumenta proporcionalmente à dose, mas numa extensão menor, devido à saturação da ligação proteica plasmática. A cinética do fármaco não ligado a proteínas plasmáticas é linear.

Eliminação: a média de depuração plasmática e o volume de distribuição do valproato total são de 0,56 L/h/1,73m² e 11 L/1,73m², respectivamente. A depuração plasmática média e o volume de distribuição do valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m² e 92 L/1,73 m², respectivamente. A meia-vida terminal média para a monoterapia com valproato varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 mg a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que

afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes que tomam medicamento anticonvulsivante que seja indutor enzimático (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) irão depurar valproato mais rapidamente. Devido a estas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos anticonvulsivantes deve ser intensificada, tanto na introdução quanto na descontinuação do tratamento.

Populações especiais

Neonatos: (Nota: A segurança e a eficácia do divalproato de sódio de liberação prolongada na profilaxia de enxaqueca em crianças não foram estabelecidas. Dessa forma, a informação abaixo é aplicável em pacientes pediátricos somente nos casos de epilepsia).

Em recém-nascidos e crianças com até 2 meses de idade, a depuração do valproato está diminuída em comparação com os adultos. Isto é resultado tanto da redução da depuração (talvez em virtude da demora no desenvolvimento da glicuronosil-transferase e outros sistemas enzimáticos envolvidos na eliminação do valproato), quanto do aumento do volume de distribuição (devido, em parte, à ligação proteica plasmática diminuída). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças com menos de 10 dias variou de 10 a 67 horas e em crianças com mais de dois meses de vida, de 7 a 13 horas.

Crianças: (Nota: A segurança e a eficácia do divalproato de sódio de liberação prolongada na profilaxia de enxaqueca em crianças não foram estabelecidas. Dessa forma, a informação abaixo é aplicável em pacientes pediátricos somente nos casos de epilepsia).

Pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depuração 50% mais alta do que os adultos, em relação ao peso (mL/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças e adolescentes têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.

Com base na literatura publicada, em pacientes pediátricos com idade inferior a 10 anos, a depuração sistêmica de valproato varia com a idade.

Em crianças de 2 a 10 anos, a depuração de valproato é 50% maior do que em adultos.

O perfil farmacocinético do valproato após a administração de divalproato de sódio de liberação prolongada foi analisado em um estudo multicêntrico aberto de doses múltiplas com crianças e adolescentes.

A dosagem de divalproato de sódio de liberação prolongada variou de 250 mg a 1750 mg, uma vez ao dia.

Os parâmetros de concentração-tempo produzidos com a administração de divalproato de sódio de liberação prolongada em pacientes pediátricos (10-17 anos) foram semelhantes aos observados em adultos.

Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato, quando comparados a adultos jovens (entre 22 e 26 anos). A depuração intrínseca está diminuída em 39% e a fração livre de valproato está aumentada em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos.

Gênero: não há diferenças no clearance da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal entre homens e mulheres ($4,8 \pm 0,17$ e $4,7 \pm 0,07$ L/h/1,73m², respectivamente).

Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do valproato não foram estudados.

Doenças hepáticas: Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato (vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS – Hepatotoxicidade). Em um estudo, a depuração de valproato livre estava diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, em relação a 6 indivíduos saudáveis. Neste estudo, a meia-vida do valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doença hepática também está associada com decréscimo das concentrações de albumina e com frações mais altas de valproato não ligado (aumento de 2 a 2,6 vezes). Consequentemente, a monitoração de concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas em pacientes com doença hepática, enquanto as concentrações totais podem parecer normais.

Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 10 mL/minuto); no entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida, assim, a monitoração das concentrações totais pode ser enganosa. Para mais orientações vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a ligação proteica não linear e concentração-dependente do valproato, que afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do valproato sérico total não pode fornecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato.

Por exemplo, tendo em vista que a ligação proteica plasmática do valproato é dependente da concentração, a fração livre aumenta cerca de 10% em 40 mcg/mL para 18,5% em 130 mcg/mL. Ocorrem frações livres maiores do que o esperado em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e pacientes com doença hepática ou renal.

Mania: em um estudo clínico placebo-controlado de mania aguda, pacientes receberam doses obtendo

resposta clínica com concentrações plasmáticas entre 85 e 125 µg/mL.

Epilepsia: a faixa terapêutica para epilepsia é geralmente considerada entre 50 e 100 mcg/mL de valproato total, embora alguns pacientes possam ser controlados com concentrações plasmáticas menores ou até maiores.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O LEPS ER[®] é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

O LEPS ER[®] 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;
- Distúrbio do ciclo da ureia (DCU);
- Doença do sangue conhecida como porfiria;
- Deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida com hipocarnitinemia não corrigida.

LEPS ER[®] é contraindicado na profilaxia da migrânea em mulheres grávidas e mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com divalproato de sódio, visto que existem outras alternativas terapêuticas e 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 LEPS ER[®].

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Testes laboratoriais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente. Antes de cirurgias eletivas, recomenda-se que os pacientes que estão recebendo divalproato de sódio sejam monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação.

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

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

Foram relatadas alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de valproato. Desconhece-se o significado clínico desse fato.

Há estudos in vitro que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV em certas condições experimentais. A consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas in vitro é incerta para pacientes recebendo terapia antirretroviral supressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo valproato ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

A frequência de efeitos adversos (particularmente o aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia) podem ser dose-relativos. O benefício terapêutico que pode acompanhar as doses mais altas deve, portanto, ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de efeitos adversos.

Parece prudente não usar valproato de sódio em pacientes com traumatismo craniano agudo para profilaxia de convulsões pós-traumáticas até informações adicionais disponíveis.

Medicação residual nas fezes: 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.

Hepatotoxicidade/Disfunção hepática:

Condições de Ocorrência: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo ácido valproico. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando divalproato de sódio for administrado em pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, pacientes com doenças metabólicas congênitas incluindo distúrbios mitocondriais, como deficiência de carnitina, distúrbios do ciclo da ureia, mutações no gene POLG (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica, podem ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade apresentam um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aquelas com condições anteriormente mencionadas. Quando o divalproato de sódio for usado neste grupo de pacientes, deverá ser administrado com extremo cuidado e como agente único. Os benefícios da terapia (controle da convulsão) devem ser avaliados em relação aos riscos. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos.

Sinais sugestivos: hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômito. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas.

Deteção: testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses de terapia em pacientes de risco. No entanto, os médicos não devem confiar totalmente na bioquímica sérica, uma vez que estes exames nem sempre apresentam alterações, sendo, portanto, fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos cuidadosos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção hepática significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção hepática progrediu apesar da descontinuação do medicamento.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática a cada 6 meses.

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

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

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o 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.

Pancreatite: casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam divalproato de sódio. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais a óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos que dor abdominal, náusea, vômito e/ou anorexia, podem ser sintomas de

pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o divalproato de sódio deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepiléticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepiléticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepiléticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras, porém as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para indicações psiquiátricas foram similares.

Qualquer um que leve em consideração a prescrição do divalproato de sódio ou qualquer outro antiepilético, deve levar em conta o risco de comportamento ou pensamentos suicidas com o risco da doença não tratada. Epilepsia e muitas outras doenças para as quais os antiepiléticos são prescritos estão associadas com morbidade e um aumento no risco de comportamento e pensamentos suicidas. Caso o comportamento e os pensamentos suicidas surjam durante o tratamento, o prescritor deve considerar se o aparecimento destes sintomas em qualquer paciente pode estar relacionado à doença que está sendo tratada. Pacientes e responsáveis pelos pacientes devem ser informados que os antiepiléticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento, ou o surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: o uso concomitante de divalproato de sódio com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado.

Trombocitopenia: a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50 mg/kg/dia, em média, apresentaram pelo menos um valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9$ /L. Aproximadamente metade desses pacientes tiveram o tratamento descontinuado, com retorno das contagens de plaquetas ao normal. Nos pacientes remanescentes, as contagens de plaquetas normalizaram-se mesmo com a continuação do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia pareceu aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥ 110 mcg/mL (mulheres) ou ≥ 135 mcg/mL (homens). O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Uso em pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo: um estudo observacional retrospectivo sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco daqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam (ver seção de Gravidez).

O estudo não avaliou o risco de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças filhas de pais que pararam de usar valproato mais de 3 meses antes da concepção.

O paciente do sexo masculino deve ser orientado:

- Não doar esperma durante o tratamento e durante 3 meses após a interrupção do tratamento;
- Da necessidade de consultar o seu médico para discutir opções alternativas de tratamento, assim que planejar ter um filho e antes de interromper a contracepção;
- Que ele e a sua parceira devem contatar o seu médico para aconselhamento em caso de gravidez se ele tiver utilizado valproato nos 3 meses anteriores à concepção; e
- O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.

O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.

Há necessidade de revisões regulares por parte do médico para avaliar se o valproato continua a ser o tratamento mais adequado para o paciente e discutir alternativas de tratamento adequadas com o paciente. Isto é particularmente importante se o paciente do sexo masculino estiver planejando conceber um filho e, neste caso, antes de interromper a contracepção.

Apesar das limitações do estudo, por precaução, o prescritor deve informar os doentes do sexo masculino deste risco potencial e considerar se o valproato continua a ser o tratamento mais adequado.

Os prescritores devem discutir com o paciente a necessidade de contracepção eficaz, inclusive para a parceira, durante o uso de valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento.

Hiperamonemia: foi relatado hiperamonemia em associação com a terapia com divalproato de sódio e esta pode estar presente apesar dos testes de função hepática normais. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicada e vômito ou mudanças no status mental, a encefalopatia hiperamonêmica deve ser considerada e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia. Se a amônia estiver elevada, a terapia com divalproato de sódio deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemia deve ser iniciada, e os pacientes devem ser submetidos a investigação para determinar as desordens do ciclo da ureia. Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir, a descontinuação da terapia com divalproato de sódio deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU) e risco de hiperamonemia: foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia, um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência de ornitina-transcarbamilase. Antes de iniciar o tratamento com valproato, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:

- 1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável, ou história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
- 2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de ureia sanguínea, evacuação proteica;
- 3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
- 4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – subitens Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato; Pacientes com risco de hipocarnitinemia e Hepatotoxicidade/Disfunção hepática).

Pacientes com risco de hipocarnitinemia: a administração de valproato pode desencadear a ocorrência ou agravamento de hipocarnitinemia que pode resultar em hiperamonemia (que pode levar a encefalopatia hiperamonêmica). Outros sintomas como toxicidade hepática, hipoglicemia hipocetótica, miopatia incluindo cardiomiopatia, rabdomiólise e síndrome de Fanconi foram observados, principalmente em pacientes com fatores de risco para hipocarnitinemia ou hipocarnitinemia pré-existente. O valproato pode diminuir os níveis de carnitina no sangue e nos tecidos e, portanto, prejudicar o metabolismo mitocondrial, incluindo o ciclo mitocondrial da ureia. Pacientes com risco aumentado de hipocarnitinemia sintomática quando tratados com valproato incluem pacientes com distúrbios metabólicos, como distúrbios mitocondriais relacionados à carnitina (consulte também Advertências para pacientes com doença mitocondrial conhecida ou suspeita e distúrbios do ciclo da ureia e risco de hiperamonemia), deficiência na ingestão nutricional de carnitina, pacientes com menos de 10 anos de idade, uso concomitante de medicamentos conjugados com pivalato ou de outros antiepiléticos.

Os pacientes devem ser alertados para relatar imediatamente quaisquer sinais de hiperamonemia, como ataxia, alteração da consciência, vômitos, para investigação adicional. A suplementação de carnitina deve ser considerada quando forem observados sintomas de hipocarnitinemia.

Pacientes com deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida e corrigida para hipocarnitinemia devem ser tratados com valproato somente se os benefícios do tratamento com valproato superarem os riscos

nesses pacientes e não houver alternativa terapêutica adequada. Nesses pacientes, deve ser implementado monitoramento rigoroso para recorrência de hipocarnitinemia.

Pacientes com deficiência de carnitina palmitoiltransferase (CPT) tipo II subjacente devem ser alertados sobre o maior risco de rabdomiólise ao tomar valproato. A suplementação de carnitina deve ser considerada nesses pacientes (vide também os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 9. REAÇÕES ADVERSAS e 10. SUPERDOSE).

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemia. Em muitos casos, os sintomas e sinais diminuem com a descontinuação de uma das drogas. Este evento adverso não está relacionado com uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada à hiperamonemia. Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e ácido valproico pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis.

Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35°C, tem sido relatada em associação com a terapia com divalproato de sódio em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. 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, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reações adversas cutâneas graves e Angioedema: reações adversas cutâneas graves (SCARs), também conhecida como síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), eritema multiforme e angioedema, foram relatadas em associação com o tratamento com valproato. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto. Caso sejam observados sinais de SCAR ou angioedema, é necessária uma avaliação imediata e o tratamento deve ser interrompido se o diagnóstico de SCAR ou angioedema for confirmado.

Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepiléticas, alguns pacientes ao invés de apresentarem 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, os pacientes devem consultar o seu médico imediatamente.

Produtos contendo estrogênio: o valproato não reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais (vide item 6. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSAS).

Carcinogênese: foram conduzidos estudos de dois anos de duração de carcinogenicidade em camundongos e ratos, os quais receberam doses orais de valproato de 80 e 160 mg/kg/dia (que são as doses máximas toleradas nestas espécies, mas inferiores à dose máxima recomendada em humanos com base na área da superfície corporal). Foram observados fibrossarcomas em ratos machos e carcinoma hepatocelular e adenomas bronquíolo-alveolares em camundongos machos em incidência ligeiramente superior do que os estudos controles simultâneos, mas comparáveis aos dados históricos de controle.

Mutagênese: estudos com valproato, usando sistemas bacterianos in vitro (teste de AMES) não

evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento na frequência de aberrações cromossômicas (SCE) em um estudo citogenético in vivo em ratos. O valproato não foi mutagênico em bactérias (teste de Ames) ou em células L5178Y de linfoma de camundongo no local da timidina quinase (ensaio de linfoma de rato) e não induziu atividade de reparo do DNA na cultura primária de hepatócitos de rato. Valproato não induziu aberrações cromossômicas na medula óssea de ratos ou efeitos letais dominantes em camundongos após administração oral. Na literatura, após exposição intraperitoneal ao valproato, foram relatados aumento da incidência de danos ao DNA e cromossomos (quebras de fita de DNA, aberrações cromossômicas ou micronúcleos) em roedores. No entanto, a relevância dos resultados obtidos com a via intraperitoneal como via de administração é desconhecida. Foram observadas incidências estaticamente mais alta de troca de cromátide irmã (SCE, sister-chromatide exchange) foram observadas em pacientes expostos ao valproato em comparação com indivíduos saudáveis também expostos ao valproato. Entretanto, esses dados podem ter sido impactados por fatores de confusão. Dois estudos publicados examinando a frequência da SCE em pacientes epiléticos tratados com valproato versus pacientes epiléticos não tratados forneceram resultados contraditórios. O significado biológico desse aumento não é conhecido.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento: efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Em camundongos, ratos e coelhos, a exposição in utero ao divalproato de sódio induziu a uma diminuição no peso fetal dose dependente, restrição do crescimento intrauterino e redução no comprimento da cabeça e nádega em comparação com animais não expostos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatadas em descendentes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição in utero a doses/exposições clinicamente relevantes de divalproato de sódio. Em camundongos, mudanças comportamentais também foram observadas na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda in utero da primeira geração. A relevância dessas descobertas para humanos é desconhecida.

Alteração de fertilidade: em estudos de toxicidade sub-crônica/crônica anormalidade da espermatogênese ou degeneração/atrofia testicular e uma diminuição do peso de testículos foram relatados em ratos e cães adultos após administração oral a partir de doses de 400 mg/kg/dia e 150 mg/kg/dia, e os níveis de doses em que não foram observados efeitos adversos relacionados a achados testiculares foram de 270 mg/kg/dia em ratos adultos e 90 mg/kg/dia em cães adultos. Em estudos de fertilidade em ratos, o valproato em doses de até 350 mg/kg/dia não alterou o desempenho reprodutivo masculino.

Em ratos juvenis, a diminuição do peso dos testículos só foi observada em doses superiores ao máximo tolerado (de 240 mg/kg/dia por via intraperitoneal ou intravenosa) e sem nenhuma mudança histopatológica associada.

Nenhum efeito foi observado sobre os órgãos reprodutivos masculinos em doses toleradas (até 90 mg/kg/dia). A relevância dos achados testiculares para a população pediátrica é desconhecida.

Efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatadas em filhotes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição in utero a doses/exposições de valproato clinicamente relevantes.

Em ratos, mudanças comportamentais também foram observadas na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda no útero da primeira geração. A relevância desses achados para os seres humanos é desconhecida.

Amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando divalproato de sódio.

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.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso em idosos: não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) apresentavam idade superior a 65 anos. Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes

por estes pacientes. Não existe informação suficiente disponível para discernir sobre a segurança e eficácia de divalproato de sódio para a profilaxia de enxaquecas em pacientes acima de 65 anos.

Sonolência em idosos: um estudo em pacientes idosos com demência revelou sonolência relacionada à droga e descontinuação devido à sonolência. A dose inicial deve ser reduzida nesses pacientes e as reduções de dosagem ou a descontinuação devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva. Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: a experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o divalproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valproico não ligado e total desejados. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valproico. A interpretação das concentrações de ácido valproico em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas.

Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, divalproato de sódio só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado de perto durante o tratamento com divalproato de sódio para o desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliações clínicas regulares e monitoramento do teste da função hepática.

A toxicologia básica e as manifestações patológicas do valproato de sódio em ratos no período neonatal (quatro dias de vida) e juvenil (14 dias de vida) são semelhantes àquelas observadas em ratos adultos jovens. Entretanto, foram observados achados adicionais, incluindo alterações renais em ratos juvenis e alterações renais e displasia retiniana em ratos recém-nascidos. Esses achados ocorreram com a dose de 240 mg/kg/dia, uma dose aproximadamente equivalente à dose diária máxima recomendada em humanos na base de mg/m². Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m².

A segurança e a eficácia do divalproato de sódio de liberação prolongada para a profilaxia da migrânea não foram estudadas em indivíduos abaixo de 18 anos de idade.

A segurança e a eficácia do divalproato de sódio de liberação prolongada para o tratamento de crises parciais complexas, quadros de ausência simples e complexa e crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência não foram estudadas em pacientes pediátricos abaixo de 10 anos.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o divalproato de sódio tem um alto potencial teratogênico e crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico.

O médico deve assegurar que:

- as circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos;
- o potencial de gravidez seja avaliado para todas as pacientes do sexo feminino;
- a paciente entenda e reconheça os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino;
- a paciente entenda a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade;
- a paciente seja aconselhada em relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com divalproato de sódio;
- a paciente entenda a necessidade de revisões regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em mania, epilepsia e/ou profilaxia da migrânea;

- a paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos;
 - a paciente entenda os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de divalproato de sódio e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida.
- 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 fique menstruada pela primeira vez (menarca);
- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao divalproato de sódio em ambiente intrauterino;
- o médico responsável também deve informá-los sobre os riscos de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas ao valproato de sódio no útero;
- para essas pacientes, o médico especialista deve reavaliar anualmente a necessidade da terapia com 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 LEPS ER[®].

Contraceção: 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 (preferencialmente um método usuário-independente como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos complementares de contraceção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão quanto à escolha do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e aderência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenorreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contraceção 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 congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino.

Planejamento da gravidez:

- Para a indicação de Epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravide, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com 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 dar suporte à 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 migrânea, 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 transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos.

Caso a paciente engravide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternas e estado epilético com hipóxia podem acarretar em 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 especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações.

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

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

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.

Teratogenicidade e efeitos de desenvolvimento da exposição feminina e masculina.

Risco de exposição à gravidez relacionado ao valproato.

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

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

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

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

A taxa de risco ajustada (HR) agrupada para transtornos do neurodesenvolvimento em geral obtida globalmente a partir da meta-análise dos conjuntos de dados foi de 1,50 (95% IC: 1,09, 2,07). Devido às limitações do estudo, não é possível determinar qual dos subtipos de transtorno do neurodesenvolvimento (transtorno do espectro do autismo, deficiência intelectual, transtorno de comunicação, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios do movimento) contribui para o aumento geral do risco de transtornos do neurodesenvolvimento.

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

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

quando nasceram de pais tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

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

Opções terapêuticas alternativas e a necessidade de contracepção eficaz durante o uso de valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento devem ser discutidas regularmente com pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

A exposição no útero ao divalproato de sódio pode resultar em má formação ocular (incluindo coloboma, microftalmos) que foram reportados 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 neurodesenvolvimento decorrentes da exposição no útero: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao divalproato de sódio em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco de distúrbios no neurodesenvolvimento (incluindo autismo) parece ser dose-dependente quando usado o divalproato de sódio é utilizado em monoterapia mas uma dose limite para a qual não exista risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. Quando divalproato de sódio é administrado em politerapia com outros medicamentos antiepiléticos durante a gestação, os riscos de distúrbios de neurodesenvolvimento no feto foram também significativamente maiores quando comparados com crianças da população em geral ou nascidos de mães epiléticas não-tratadas. O exato período gestacional predisposto a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída.

Quando divalproato de sódio é administrado em monoterapia, estudos em crianças em idade pré-escolar, expostas ao divalproato de sódio em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios no desenvolvimento primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória, possivelmente indicando distúrbios no desenvolvimento neurológico. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao divalproato de sódio foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepiléticos.

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

(aproximadamente 1,5 vezes) comparado com a população em geral.

Baixo peso ao nascer para a idade gestacional devido à exposição no útero: A exposição no útero ao divalproato de sódio pode levar a um baixo peso ao nascer para a idade gestacional. Em estudos pré-clínicos, foi demonstrada uma redução do peso fetal relacionada à dose em animais expostos ao divalproato de sódio no útero em comparação com animais não expostos. Estudos epidemiológicos relataram uma redução no peso médio ao nascer e maior risco de nascer com baixo peso ao nascer (<2500 gramas) ou pequeno para a idade gestacional (definido como peso ao nascer abaixo do 10º percentil corrigido para a idade gestacional, estratificado por sexo) para crianças expostas ao divalproato de sódio no útero em comparação com crianças não expostas ou expostas à lamotrigina. Os dados disponíveis em humanos não permitem concluir sobre um potencial efeito relacionado à dose.

Risco em neonatos:

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram divalproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. A fibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.
- Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram divalproato de sódio durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram divalproato de sódio durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação, hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães que utilizaram divalproato de sódio 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 séricos 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 divalproato de sódio deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

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

Lactose: Este medicamento contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, como a deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem usar este medicamento.

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

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: LEPS ER® 250 mg contém o corante dióxido de titânio e LEPS ER® 500 mg contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

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

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento

com divalproato de sódio e até 2 semanas após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

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

Medicamentos com importante potencial de interação

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

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

Colestiramina: colestiramina pode levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

Contraceptivos hormonais contendo estrogênio: contraceptivos hormonais contendo estrogênio podem aumentar o clearance do valproato o que pode diminuir a concentração de valproato e aumentar a frequência de crises epiléticas. Recomenda-se que os médicos monitorem os níveis séricos de valproato e sua resposta clínica quando houver introdução ou retirada de medicamentos contendo estrogênio, preferencialmente durante os intervalos do ciclo de contraceptivos hormonais (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de 1200 mg/dia de felbamato com valproato em pacientes com epilepsia (n=10) revelou um aumento no pico de concentração média de valproato de 35% (de 86 a 115 mcg/mL) comparado com a administração isolada de valproato. O aumento da dose de felbamato para 2400 mg/dia aumentou o pico de concentração média do valproato para 133 mcg/mL (aumento adicional de 16%). Uma diminuição na dosagem de valproato pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.

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

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

Inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir e ritonavir diminuem os níveis plasmáticos

de valproato quando coadministrados.

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

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

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

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

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

Cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos

O valproato é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial 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: a administração de uma dose única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntários sadios (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato (500 mg duas vezes ao dia), resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há relatos raros de uso concomitante do valproato e da amitriptilina que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado 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): os níveis séricos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na coadministração de valproato e CBZ em pacientes epiléticos.

Clonazepam: o uso concomitante de ácido valproico 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 (1500 mg diariamente) aumentou a fração livre de diazepam (10 mg) em 90% em voluntários sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.

Etossuximida: o valproato inibe o metabolismo de etossuximida. A administração de uma dose única de etossuximida de 500 mg com valproato (800 a 1600 mg/dia) a voluntários sadios, foi acompanhada por um aumento de 25% na meia-vida de eliminação da etossuximida e um decréscimo de 15% na sua depuração total quando comparado a etossuximida administrada como monoterapia. Pacientes recebendo valproato e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorados em relação às alterações das concentrações séricas de ambas as substâncias.

Lamotrigina: em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com valproato (aumento de 165%). Portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos. Reações graves de pele (como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato. 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. A coadministração de valproato (250 mg

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

Fenitoína: o valproato desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração de valproato (400 mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250 mg), em voluntários sadios (n=7), foi associada com aumento de 60% na fração livre de fenitoína. A depuração plasmática total e o volume aparente de distribuição da fenitoína aumentaram em 30% na presença de valproato. 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.

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

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

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

Nimodipino: tratamento concomitante de nimodipino com ácido valproico pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.

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

Canabidiol: em pacientes de todas as idades que recebem concomitantemente valproato e canabidiol com doses de 10 a 25 mg/kg, estudos clínicos relataram aumento da ALT três vezes maior do que o limite normal superior em 19% desses pacientes.

Interação medicamentosa entre valproato e canabidiol pode resultar em um risco aumentado de elevação das transaminases (vide item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO).

O monitoramento hepático adequado deve ser realizado quando o valproato é usado com canabidiol e redução de dose ou descontinuação devem ser considerados em caso de anomalias significativas dos parâmetros hepáticos.

Topiramato e acetazolamida: administração concomitante do ácido valproico e do topiramato ou acetazolamida foi associada com hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonemiaca. A administração concomitante de topiramato com ácido valproico também foi associada com hipotermia em pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com relatado início de hipotermia.

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

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

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

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

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

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

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

Lorazepam: a administração de lorazepam (1 mg, duas vezes ao dia) concomitante com valproato (500

mg, duas vezes ao dia) em voluntários homens saudáveis (n=9) foi acompanhada por uma diminuição de 17% na depuração plasmática do lorazepam.

Olanzapina: o ácido valproico pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.

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

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

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam história de irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com alimentação ou iniciando o tratamento com uma dose menor de divalproato de sódio comprimido de liberação prolongada.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da 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.

LEPS ER[®] 250 mg (embalagem com 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada): Após aberto, válido por 30 dias.

LEPS ER[®] 500 mg (embalagem com 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada): Após aberto, válido por 30 dias.

LEPS ER[®] 500 mg (embalagem com 60 comprimidos revestidos de liberação prolongada): Após aberto, válido por 60 dias.

Se armazenado nas condições indicadas, LEPS ER[®] se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

Características físicas e organolépticas

LEPS ER[®] 250 mg: comprimido revestido de cor branco a quase branco, com borda circular chanfrada, biconvexo, gravado com “R” em um lado e “533” do outro lado.

LEPS ER[®] 500 mg: comprimido revestido de cor cinza, oval com borda chanfrada, biconvexo, gravado com “R” em um lado e “534” do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de LEPS ER[®] são indicados para administração oral única diária e devem ser ingeridos inteiros, sem serem triturados nem mastigados.

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil: a terapia com divalproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista. O tratamento com divalproato de sódio somente deve ser iniciado em crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes. O divalproato de sódio deve ser prescrito e dispensado em conformidade com as medidas de prevenção à gravidez, conforme descrito nos itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Após o médico especialista determinar que a paciente está adequada, preferencialmente, o divalproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível utilizar a formulação de liberação prolongada. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

MANIA

A dose inicial recomendada é de 25 mg/kg/dia administrados uma única vez ao dia. A dose deve ser

aumentada o mais rápido possível para se atingir a dose terapêutica mais baixa capaz de produzir o efeito clínico desejado, ou a escala desejada de concentrações do plasma.

Em um estudo clínico placebo-controlado de mania aguda ou do tipo misto, os pacientes receberam doses tituladas para obtenção de resposta clínica com concentração plasmática de vale entre 85 e 125 mcg/mL. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia.

Não existem evidências disponíveis a partir dos estudos controlados para orientar o manejo de um paciente que melhore de um episódio maníaco agudo durante o tratamento com divalproato de sódio comprimidos de liberação prolongada por um longo período. 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 para dar suporte aos benefícios de divalproato de sódio comprimidos de liberação prolongada em tal tratamento prolongado (isto é, além de 3 meses).

O divalproato de sódio é contraindicado durante a gravidez.

O divalproato de sódio é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar (vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

EPILEPSIA

O divalproato de sódio é indicado como monoterapia e como terapia adjuvante em crises parciais complexas e em crises de ausências simples e complexas em adultos e crianças acima de 10 anos. Na medida em que a dose de divalproato de sódio é titulada para valores mais altos, as concentrações de fenobarbital, carbamazepina e/ou fenitoína podem ser afetadas.

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

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

O divalproato de sódio é contraindicado durante a gravidez, a menos que não exista tratamento alternativo adequado.

O divalproato de sódio é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar (vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Crises Parciais Complexas: para adultos e crianças de 10 anos ou mais.

Monoterapia (tratamento inicial): o divalproato de sódio não foi sistematicamente estudado como terapia inicial. A probabilidade de trombocitopenia aumenta significativamente em concentrações plasmáticas totais de vale de valproato acima de 110 mcg/mL em mulheres e de 135 mcg/mL para homens. O benefício do melhor controle das convulsões com doses mais altas tem que ser ponderado em vista da possibilidade de maior incidência de reações adversas.

Conversão para monoterapia: em caso de uso concomitante de medicamentos antiepiléticos, as dosagens desses podem ser reduzidas 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.

Tratamento adjuvante: em um estudo sobre tratamento adjuvante para crises parciais complexas, em que os pacientes estavam recebendo carbamazepina ou fenitoína em adição ao divalproato de sódio, não foi necessário ajuste de doses de carbamazepina ou fenitoína. Entretanto, 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.

Crises de ausência simples e complexa: para adultos e crianças de 10 anos ou mais.

A dose inicial de divalproato de sódio recomendada é de 15 mg/kg/dia, devendo ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/dia em intervalos de 1 semana até o controle das crises ou até que os efeitos colaterais impeçam aumento adicional da dose. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia.

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.

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 hipóxia e risco de morte.

PROFILAXIA DA MIGRÂNEA

A dose inicial de divalproato de sódio recomendada é de 500 mg uma vez ao dia por uma semana e depois aumentada para 1000 mg uma vez ao dia. Embora doses de divalproato de sódio de liberação prolongada diferentes de 1000 mg uma vez ao dia não tenham sido avaliadas em pacientes com enxaqueca, a faixa de dose eficaz de divalproato de sódio comprimidos de liberação entérica varia de 500 a 1000 mg/dia nestes pacientes. Assim como com outros produtos que contém valproato, as doses de divalproato de sódio de liberação prolongada devem ser individualizadas e o ajuste de dose pode ser necessário.

O divalproato de sódio comprimido de liberação prolongada não é bioequivalente ao divalproato de sódio comprimido de liberação entérica. Se um paciente necessitar de ajustes de dose menores do que os disponíveis com divalproato de sódio de liberação prolongada, deve-se utilizar divalproato de sódio comprimido de liberação entérica.

A terapia com divalproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de enxaqueca. O tratamento somente deve ser iniciado se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelos pacientes e o risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento.

O divalproato de sódio é contraindicado durante a gravidez.

O divalproato de sódio é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar (vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Conversão para LEPS ER®

Em pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos com epilepsia previamente recebendo divalproato de sódio, LEPS ER® deve ser administrado uma vez ao dia em dose 8 a 20% maior que a dose total diária de divalproato de sódio (ver tabela 1 abaixo). Em pacientes cuja dose total diária de divalproato de sódio não possa ser convertida diretamente para LEPS ER®, o médico deve aumentar a dosagem diária de divalproato para a próxima dose mais alta antes da conversão à dose total diária de LEPS ER®. Não há dados suficientes que assegurem a conversão de doses de divalproato de sódio acima de 3125 mg/dia.

Tabela 3 – Conversão de dose

divalproato de sódio Dose total diária (mg)	LEPS ER® (mg)
500* - 625	750
750* - 875	1000
1000* - 1125	1250
1250 – 1375	1500
1500 – 1625	1750
1750	2000
1875 – 2000	2250
2125 – 2250	2500
2375	2750
2500 – 2750	3000
2875	3250
3000 – 3125	3500

* Essas doses diárias totais não podem ser convertidas diretamente a uma dose 8 a 20% acima da dose total diária de divalproato de sódio de liberação prolongada, pois a potência da dosagem necessária de divalproato de sódio de liberação prolongada não foi estabelecida. O médico deve aumentar a dosagem

diária de divalproato para a próxima dose mais alta antes da conversão à dose total diária de LEPS ER[®].

As concentrações plasmáticas C_{\min} de LEPS ER[®] são equivalentes às observadas com divalproato de sódio, podendo variar após a conversão de dosagem. Caso não seja observada uma resposta clínica satisfatória, deve-se medir os níveis plasmáticos para determinar a presença nos níveis terapêuticos (50 a 100 mcg/mL).

Populações especiais

Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração de divalproato livre e a possibilidade de uma maior sensibilidade à sonolência em idosos, a dose inicial deve ser reduzida nestes pacientes.

Doses iniciais inferiores a 250 mg só podem ser conseguidas com o uso de outras formulações contendo divalproato de sódio. A dose deve ser aumentada mais lentamente e com monitoração regular da ingestão nutricional e de líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções ou descontinuação da dose de valproato devem ser consideradas em pacientes com ingestão de alimento ou líquidos diminuída e em pacientes com sonolência excessiva. A dose terapêutica final deverá ser instituída com base na tolerabilidade e resposta clínica.

Pacientes com insuficiência renal: pode ser necessária a diminuição de dose em pacientes com insuficiência renal ou aumentar a dose em pacientes sob tratamento de hemodiálise. O ácido valproico é dialisável (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A dose deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico do paciente.

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

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

Os pacientes devem tomar a dose todos os dias como prescrito. Se uma dose for esquecida, os pacientes devem ser orientados a tomar a dose assim a que se lembrarem, a não ser se estiver próximo do horário de tomar a próxima dose do medicamento, então devem pular a dose esquecida. Se uma dose não foi tomada não se deve dobrar a dose de uma única vez para compensar a dose esquecida.

Dose Liberada

A estimativa da dose liberada por unidade de tempo do medicamento é:

Tempo de liberação do medicamento	Dose liberada do medicamento (%) após administração
3 horas	10 - 27
9 horas	35 - 70
12 horas	44 - 92
21 horas	≥ 87

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)	Muito comum
$\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	Comum (frequente)

$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)	Incomum (infrequente)
$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)	Rara
$< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)	Muito rara
Não pode ser estimada	Desconhecida

Sistemas	Frequência	Reação adversa
Alterações congênicas, hereditárias e genéticas	Más formações congênicas e distúrbios de desenvolvimento – vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.	
	Desconhecida	Porfiria aguda.
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Trombocitopenia.
	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia, trombocitopenia púrpura.
	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplástica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia, inibição da agregação plaquetária.
Investigações	Comum	Aumento de peso, perda de peso.
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase ¹ , aumento do aspartato aminotransferase, aumento da creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo ¹ , aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga, anormalidade de testes de função do fígado ¹ , aumento de iodo ligado à proteína, diminuição da contagem de glóbulos brancos.
	Desconhecida	Forma adquirida ou pseudo-anomalia de Pelger-Huët ¹³ . Aumento de bilirrubina sérica ¹ , diminuição de camitina, anormalidade do teste de função da tireoide.
Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência, tremor.
	Comum	Amnesia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala.
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia ² , hiperinesia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão ³ , estupor, discinesia tardia, alteração na visão.
	Desconhecida	Asteríxis, atrofia cerebelar ⁴ , atrofia cerebral ⁴ , desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkinsonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas, sedação ⁵ .
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido.
	Incomum	Surdez ⁶ , distúrbio auditivo, hiperacusia, vertigem.
	Desconhecida	Dor de ouvido.
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia, epistaxe.
	Desconhecida	Efusão pleural.
Alteração gastrointestinal	Muito comum	Náusea ⁷ .
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia ⁷ , flatulência, vômitos ⁷ .
	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite ⁸ , tenesmo retal, hipersecreção salivar.

	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofia gengivais, aumento da glândula parótida.
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematúria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária.
	Desconhecida	Enurese, síndrome Fanconi ⁹ , falência renal, nefrite túbulo-intersticial.
Alteração nos tecidos e pele	Comum	Alopecia ¹⁰ , equimose, prurido, rash cutâneo.
	Incomum	Acne, angioedema, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias, seborreia.
	Desconhecida	Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (Síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, hiperpigmentação, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrolise epidérmica tóxica.
Alteração tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum	Espasmo muscular, convulsão muscular, fraqueza muscular.
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico.
Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo ¹¹ , hipotireoidismo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
Alteração do Metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite, aumento do apetite.
	Incomum	Hipercalemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteïnemia.
	Desconhecida	Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, hipocamitinemia (vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), resistência à insulina, obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele.
	Desconhecido	Síndrome mielodisplástica.
Desordens vasculares	Incomuns	Hipotensão ortostática, palidez, desordem vascular periferal, vasodilatação.
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum	Astenia.
	Comum	Alteração na marcha, edema periférico.
	Incomum	Dor no peito, edema facial, pirexia.
	Desconhecida	Hipotermia.
Alteração hepatobiliar	Desconhecida	Hepatotoxicidade.
	Incomum	Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia, hemorragia vaginal.
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Desconhecida	Aumento das mamas, galactorréia, infertilidade masculina ¹² , menstruação irregular, ovário policístico.
	Incomum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal.
Alteração psiquiátrica	Incomum	Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade, transtorno de personalidade.
	Desconhecida	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de aprendizagem, transtorno psicótico.
	Comum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal.
Alteração cardíaca	Incomum	Bradycardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia.
Alteração nos	Comum	Ambliopia, diplopia.

olhos	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose, fotofobia, deficiência visual.
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade.
Infecção e infestações	Comum	Infecção.
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite, sinusite.
	Desconhecida	Otite média, pneumonia, infecção do trato urinário.
Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão.

- 1 Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.
- 2 Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com divalproato de sódio sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.
- 3 Considerar crises graves e vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.
- 4 Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao divalproato de sódio em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.
- 5 Observado que pacientes recebendo somente divalproato de sódio, mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepiléticos.
- 6 Reversíveis ou irreversíveis.
- 7 Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.
- 8 Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.
- 9 Observada primariamente em crianças.
- 10 Reversíveis.
- 11 Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrógeno.
- 12 Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de esperma, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.
- 13 Casos isolados de morfologia adquirida de Pelger-Huet.
Reconhecer isso é crucial para a descontinuação dos valproatos, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.
- 14 Casos isolados de anomalia adquirida de Pelger-Huet. Reconhecer isso é crucial para a descontinuação dos valproatos, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.

População pediátrica

O perfil de segurança do valproato na população pediátrica é comparável ao dos adultos, mas alguns efeitos adversos as reações são mais graves ou observadas principalmente na população pediátrica. Existe um risco particular de lesão hepática grave em bebês e crianças pequenas, especialmente com idade inferior a três anos. Crianças pequenas também estão em risco particular de pancreatite. Esses riscos diminuem com o aumento da idade (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Transtornos psiquiátricos, como agressão, agitação, perturbação da atenção, comportamento anormal, hiperatividade psicomotora e distúrbio de aprendizagem são observados principalmente na população pediátrica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

Notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois

permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos a todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da vigilância sanitária.

Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Superdosagem com valproato pode resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Foram relatadas fatalidades, entretanto, os pacientes se recuperaram de níveis plasmáticos de valproato de sódio tão altos quanto 2120 mcg/mL.

A presença de teor de sódio na formulação de LEPS ER[®] pode resultar em hipernatremia quando administrada em dose acima do recomendado.

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

Em situações de superdosagem, a fração livre do fármaco é alta e hemodiálise, ou hemodiálise mais hemoperfusão, podem resultar em uma remoção significativa do fármaco. O benefício da lavagem gástrica ou emese 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 SNC, 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 intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0525.0109

Produzido por:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.,
FTO Unit III,
Bachupally, Índia.

Importado e Registrado por:

Torrent do Brasil Ltda.
Barueri - SP
CNPJ 33.078.528/0001-32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA

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

SAC: 0800.7708818



BU-06

#TOR DV_0226/BL-05PS

Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
Versão atual	Versão atual	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: DIZERES LEGAIS VPS: DIZERES LEGAIS	VP e VPS	250 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60
27/01/2026	0084002/26-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP e VPS	250 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60
11/02/2025	0191978/25-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no	-	-	-	-	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	250 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS

		Bulário RDC 60/12					VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		PEAD OPC X 60
17/09/2024	1279126/24-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS VPS: 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP e VPS	250 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60
20/05/2024	0672310/24-4	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USO	VP e VPS	250 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60
28/02/2024	0239490/24-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto	-	-	-	-	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE	VP	250 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS

		de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12					MEDICAMENTO? 6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60
22/02/202 4	0210686/24 -3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP	250 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60
09/01/202 4	0025769/24 -3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	250 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60
08/01/202 4	0021663/24 -6	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	24/03/20 23	0297850 /23-4	10490 - SIMILAR - Registro de Produto -CLONE	22/05/202 3	Inclusão inicial de texto de bula no bulário eletrônico da Anvisa.	VP e VPS	250 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60