

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diplexil 100 mg/ml Solução Injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Valproato de sódio 100 mg/ml

Uma ampola de 3 ml de solução injetável contém 300 mg de valproato de sódio.
Uma ampola de 10 ml de solução injetável contém 1000 mg de valproato de sódio.

Excipiente com efeito conhecido:

Uma ampola de 3 ml de Diplexil 100 mg/ml Solução Injetável contém 1,81 mmol (41,6 mg) de sódio.
Uma ampola de 10 ml de Diplexil 100 mg/ml Solução Injetável contém 6,0 mmol (138,8 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.
Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diplexil Solução Injetável deve ser utilizado em doentes epiléticos em que a terapêutica oral com valproato de sódio não é possível.

Crises epiléticas generalizadas primárias, como as crises de ausência (pequeno mal, ausência), crises mioclónicas e tónico-clónicas.

O valproato de sódio também pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com outros medicamentos antiepiléticos noutros tipos de crise, como p. ex., nas crises parciais simples ou complexas ou nas crises parciais com generalização secundária.

4.2 Posologia e modo de administração

Diplexil 100 mg/ml Solução Injetável destina-se exclusivamente a administração intravenosa.

Posologia

A dose deve ser determinada de acordo com a idade e o peso, sendo monitorizada individualmente pelo médico com base na determinação das concentrações. Devem ser realizadas monitorizações rigorosas dos níveis plasmáticos e, se necessário, ajustes de dosagem durante a mudança para a terapêutica oral, especialmente em doentes a receber doses elevadas de valproato ou doentes em tratamento com outros medicamentos que influenciem o metabolismo do valproato. A eficácia terapêutica é, normalmente, atingida com níveis plasmáticos entre 50 e 100 mg/l (340-700 µmol/l).

A dose média diária no tratamento de manutenção é a seguinte:

Crianças:	30 mg de valproato de sódio/kg peso corporal
Adolescentes:	25 mg de valproato de sódio/kg peso corporal
Adultos:	20 mg de valproato de sódio/kg peso corporal

Doses de manutenção mais elevadas em crianças e adolescentes resultam de valores de depuração do valproato mais elevados nestes doentes.

Início do tratamento e tratamento de manutenção em doentes com valproato:

Crianças e adultos:

Em novos doentes, recomenda-se a administração inicial de 5 – 10 mg/kg de valproato de sódio em bólus intravenoso lento (I.V.) durante 3 – 5 minutos. A dose deve ser aumentada em 5 mg/kg cada 4 a 7 dias até à dose de manutenção recomendada para cada grupo etário, ou até se obter uma resposta clínica satisfatória. A dose diária total deve ser dividida em 3 a 4 administrações individuais. Em doentes já tratados com valproato de sódio recomenda-se o equivalente à dose oral (mg) em bólus i.v. lento durante 3-5 minutos ou em uma perfusão curta; se necessário, recomenda-se a continuação da administração através de injeções cada 6 horas, ou em perfusão i.v. lenta de 0,6-1 mg/kg/h de valproato de sódio, até o doente conseguir tomar o medicamento por via oral.

Em crianças recomenda-se a dose de manutenção de 30 mg/kg/dia de valproato de sódio, mas se não se conseguir o controlo adequado das crises, a dose pode ser aumentada para 40 mg/kg/dia. Nesses casos, os níveis plasmáticos de valproato de sódio devem ser monitorizados regularmente. Deve ter-se em atenção que em lactentes com menos de 2 meses, a semivida de eliminação do ácido valpróico pode ser de até 60 horas. Isto deve ser considerado quando se aumenta a dose do tratamento de manutenção. A dose máxima recomendada para adultos é de 2400 mg/dia.

Em doentes com insuficiência renal, deve ser levado em consideração o aumento do ácido valpróico livre, devendo a dose ser reduzida em concordância.

Crianças do sexo feminino e mulheres em idade fértil

O valproato deve ser iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia. O valproato não deve ser utilizado em crianças do sexo feminino e mulheres em idade fértil a não ser que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados.

O valproato é prescrito e dispensado de acordo com o Programa de Prevenção do valproato na Gravidez (secção 4.3 e 4.4).

O valproato deve ser prescrito preferencialmente em monoterapia e na dose eficaz mais baixa, se possível numa formulação de libertação prolongada. A dose diária deve ser dividida pelo menos em duas tomas únicas (ver secção 4.6).

Modo de administração

Diplexil Solução Injetável pode ser administrado por injeção i.v. lenta ou por perfusão em solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou em solução de glucose a 50 mg/ml (5%).

Duração do tratamento

A administração intravenosa de Diplexil Solução Injetável deve ser substituída pela terapêutica oral assim que possível. Nos estudos clínicos não existe experiência superior a alguns dias no tratamento com Diplexil Solução Injetável.

4.3 Contraindicações

Diplexil 100 mg/ml Solução Injetável está contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Presença anterior ou atual de doença hepática e/ou disfunção hepática ou pancreática grave.
- História familiar de doença hepática.
- História de irmão da mesma fratria que faleceu devido a disfunção hepática durante um tratamento com valproato de sódio.
- Porfíria.
- Perturbação da coagulação sanguínea ou trombocitopenia.
- Perturbação do ciclo da ureia (ver secção 4.4).- Doenças mitocondriais causadas por mutações no gene nuclear que codifica a enzima mitocondrial polimerase gama (POLG), como por exemplo a síndrome de Alpers-Huttenlocher, e em crianças com menos de 2 anos de idade em que se suspeita de terem doenças relacionadas com a POLG (ver secção 4.4).
- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.4 e 4.6).
- em mulheres em idade fértil, a não ser que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas (ver secção 4.4 e 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Programa de Prevenção da Gravidez

O valproato tem um elevado potencial teratogénico e as crianças expostas ao valproato in utero têm um elevado risco de malformações congénitas e perturbações do desenvolvimento do sistema nervoso (ver secção 4.6).

Diplexil 100 mg/ml Solução Injetável está contraindicado nas seguintes situações:

- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.3 e 4.6).
- em mulheres em idade fértil, a não ser que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas (ver secção 4.3 e 4.6).

Condições do Programa de Prevenção da Gravidez:

O prescritor deve assegurar que

- as circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso, envolvendo a doente na discussão, para garantir o seu compromisso, discutir opções terapêuticas e garantir a compreensão dos riscos e das medidas necessárias para minimizar os riscos.
- o potencial de gravidez é avaliado para todas as doentes do sexo feminino.
- a doente compreendeu e reconheceu os riscos de malformações congénitas e perturbações do desenvolvimento do sistema nervoso, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato in utero.
- a doente entende a necessidade de se submeter a um teste de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessário.
- a doente é aconselhada em relação à contraceção e que é capaz de cumprir com a necessidade de usar contraceção eficaz (para maiores detalhes, consulte a subsecção de contraceção no aviso da caixa), sem interrupção durante todo o período de tratamento com valproato.
- a doente entende a necessidade de uma revisão regular do tratamento (pelo menos anual) por um especialista experiente no tratamento da epilepsia.
- a doente entende a necessidade de consultar o seu médico assim que planeia uma gravidez para garantir uma discussão atempada e a alteração para as opções de tratamentos alternativos antes da conceção e antes da interrupção da contraceção.
- a doente entende a necessidade de consultar urgentemente o seu médico em caso de gravidez.
- a doente recebeu o guia do doente.
- a doente reconheceu que entendeu os riscos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato (Formulário Anual de Reconhecimento de Risco).

Estas condições dizem também respeito a mulheres que não sejam atualmente ativas sexualmente, a não ser que o prescritor considere que existem razões convincentes para indicar que não há risco de gravidez.

Crianças do sexo feminino

- Os prescritores devem assegurar que pais/cuidadores de crianças do sexo feminino compreendem a necessidade de entrar em contacto com o especialista quando a criança que toma valproato tenha a primeira menstruação.
- O prescritor deve assegurar que os pais/cuidadores de crianças do sexo feminino que tenham tido a primeira menstruação recebem informação compreensiva sobre os

riscos de malformações congénitas e perturbações do desenvolvimento do sistema nervoso, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato in utero.

- Nas doentes que tiveram a primeira menstruação, o prescritor deve reavaliar anualmente a necessidade de terapia com valproato e considerar opções alternativas de tratamento. Se o valproato for o único tratamento adequado, a necessidade de utilizar contraceção e todas as outras condições do programa de prevenção da gravidez devem ser discutidas. Deve ser feito um esforço pelo especialista para mudar para um tratamento alternativo na criança do sexo feminino antes de atingir a idade adulta.

Teste de gravidez

A gravidez deve ser excluída antes do início do tratamento com valproato. O tratamento com valproato não deve ser iniciado em mulheres em idade fértil sem um teste de gravidez negativo (análise ao sangue), confirmado por um profissional de saúde, para excluir a utilização não intencional na gravidez.

Contraceção

As mulheres em idade fértil a quem é prescrito valproato devem utilizar contraceção eficaz sem interrupção durante todo o período de tratamento com valproato. Estas doentes devem receber informações abrangentes sobre a prevenção da gravidez e devem ser referenciadas para aconselhamento de contraceção se não estiverem a utilizar um método de contraceção efetivo. Deve ser utilizado pelo menos um método efetivo de contraceção (preferencialmente independente do utilizador, como um dispositivo ou implante intra-uterino) ou duas formas de contraceção incluindo um método de barreira. As circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso, ao escolher o método de contraceção a doente deve ser envolvida na discussão para garantir o seu compromisso e conformidade com as medidas escolhidas. Mesmo que tenha amenorrea deverá seguir todo o aconselhamento sobre contraceção eficaz.

Revisão anual do tratamento por um especialista

O especialista deve avaliar pelo menos anualmente se o valproato é o tratamento mais adequado para a doente. O especialista deve discutir o formulário anual de reconhecimento de risco no início e durante cada revisão anual e garantir que a doente entendeu o seu conteúdo.

Planeamento de uma gravidez

Para a indicação de epilepsia, se a mulher planeia engravidar, a terapêutica com valproato deve ser reavaliada e devem ser consideradas opções alternativas de tratamento por um especialista experiente no tratamento de epilepsia. Devem ser feitos todos os esforços para alterar para um tratamento alternativo antes da conceção e antes da interrupção da contraceção (ver secção 4.6). Se não for possível a alteração, a mulher deve receber aconselhamento adicional acerca dos riscos do valproato para o feto para suportar a sua decisão informada em relação ao planeamento familiar.

Em caso de gravidez

Se a mulher que utiliza valproato engravidar, deve ser referenciada imediatamente a um especialista para reavaliar o tratamento com valproato e considerar as opções alternativas. As doentes com uma gravidez exposta ao valproato e os seus parceiros devem ser referenciados a um especialista experiente em teratologia para uma avaliação e aconselhamento sobre a exposição na gravidez (ver secção 4.6).

O farmacêutico deve assegurar que:

- o cartão do doente é fornecido em todas as dispensas de valproato e que as doentes compreendem o seu conteúdo.
- as doentes são advertidas para não pararem a medicação de valproato e para contactar imediatamente um especialista no caso do planeamento ou suspeita de gravidez.

Materiais educacionais

Para ajudar os profissionais de saúde e as doentes a evitar a exposição ao valproato durante a gravidez, o Titular de Autorização de Introdução no Mercado forneceu materiais educacionais para reforçar as precauções e fornecer orientação sobre o uso do valproato em mulheres em idade fértil e os detalhes do programa de prevenção da gravidez. Deve ser fornecido um guia do doente e um cartão do doente a todas as mulheres em idade fértil que utilizam o valproato.

Deve ser utilizado pelo especialista um formulário de reconhecimento do risco a ser utilizado no início do tratamento e durante cada revisão anual do tratamento com valproato.

O valproato de sódio deve ser utilizado com precauções especiais (contraindicação relativa):

- Em lactentes e crianças em que é necessário o tratamento concomitante com vários antiepiléticos;
- Doentes com depressão da medula óssea (é necessária uma monitorização cuidadosa);
- Crianças e adolescentes com múltiplas deficiências e com formas graves de epilepsia;
- Em doentes com deficiências enzimáticas hereditárias;
- Em doentes com insuficiência renal e hipoproteïnemia (é necessário ter em consideração o aumento da concentração de ácido valpróico livre no plasma e reduzida a dose em conformidade).

Lesões hepáticas e pancreáticas:

Em casos raros, foram observadas em crianças e adolescentes lesões hepáticas ou pancreáticas graves com desenlace fatal, especialmente em terapia de combinação com outros antiepiléticos. Os mais frequentemente afetados são lactentes e crianças com menos de 3 anos de idade que sofrem de crises epiléticas graves, especialmente em presença de lesões cerebrais, atraso mental e/ou doença metabólica hereditária. Neste grupo de doentes, o valproato de sódio deve ser administrado com especial atenção e em monoterapia. A experiência revelou que acima desta idade (principalmente após os 10 anos de idade) a frequência de doenças hepáticas diminui substancialmente. Na maioria dos casos, as lesões hepáticas são observadas nos primeiros 6 meses de tratamento, principalmente entre a 2.^a e 12.^a semana, e estão principalmente associadas à utilização concomitante com outros antiepiléticos.

As lesões hepáticas graves ou fatais podem ser precedidas por sintomas inespecíficos, tais como um aumento da frequência de crises, mal-estar físico, náuseas, falta de apetite, dor epigástrica, vômitos, fadiga, apatia, edemas localizados ou generalizados, icterícia e letargia. A ocorrência destes sintomas deve ser cuidadosamente monitorizada.

O tratamento com valproato de sódio deve ser descontinuado imediatamente se ocorrer uma perturbação inexplicável no estado geral, sinais clínicos de insuficiência hepática ou de lesão pancreática graves ou tendência à hemorragia. Podem ser considerados critérios para a descontinuação a triplicação dos valores de aspartato aminotransferase (AST) e de alanino aminotransferase (ALT), a elevação dos valores da fosfatase alcalina e das bilirrubinas, alterações nos valores das proteínas e o aumento ligeiro (1,5 a 2 vezes maior) nas transaminases hepáticas com infecção febril aguda concomitante e perturbações pronunciadas na coagulação.

Ideação e comportamento suicida:

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, para várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios clínicos com medicamentos antiepiléticos controlados por placebo, aleatorizados, também demonstrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo que explica este risco não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de ocorrer um risco aumentado para o valproato de sódio. Assim, os doentes devem ser monitorizados em relação aos sinais de ideação e comportamento suicida, e deve ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a procurar ajuda médica, caso surjam sinais de ideação e comportamento suicida.

Doentes com doença mitocondrial conhecida ou presumida

O valproato pode desencadear ou agravar sinais clínicos de doenças mitocondriais subjacentes causadas por mutações do ADN mitocondrial bem como do gene nuclear que codifica a POLG. Em particular, foram notificados com uma taxa mais elevada casos de insuficiência hepática aguda induzida pelo valproato e mortes relacionadas com o fígado em doentes com síndromes neurometabólicas hereditárias causadas por mutações no gene para a enzima mitocondrial polimerase gama (POLG), como por exemplo a síndrome de Alpers-Huttenlocher.

Deve suspeitar-se de doenças relacionadas com a POLG em doentes com antecedentes familiares ou sintomas sugestivos das mesmas, incluindo mas não limitado a encefalopatia inexplicada, epilepsia refratária (focal, mioclónica), estado epilético como manifestação inicial, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia axonal sensoriomotora, miopatia, ataxia cerebelosa, oftalmoplegia ou enxaqueca complicada com aura occipital. A avaliação genética da mutação POLG deve ser efetuada de acordo com a prática clínica atual para a avaliação do diagnóstico destas doenças (ver secção 4.3).

Hiperamonemia

O tratamento com valproato de sódio pode levar a valores aumentados da concentração plasmática de amónia (hiperamonia). Assim, os níveis plasmáticos de amónia e ácido valpróico têm de ser monitorizados se ocorrer apatia, sonolência,

vômitos, hipotensão, bem como um aumento da frequência de crises. A dose deve ser reduzida, se necessário.

Na suspeita da presença de uma perturbação enzimática do ciclo da ureia, deve ser avaliado o metabolismo do doente antes do início do tratamento com ácido valproico devido ao risco de hiperamonemia causado pelo valproato (ver secção 4.3 e 4.8).

Agravamento de crises

Tal como acontece com outros medicamentos antiepiléticos, alguns doentes podem sentir, em vez de uma melhoria, um agravamento da frequência e gravidade de convulsões (incluindo estado epilético), ou o início de novos tipos de convulsões com o valproato. Em caso de agravamento das convulsões, o doente deve ser aconselhado a consultar imediatamente o seu médico assistente (ver secção 4.8).

Lúpus eritematoso

A utilização de valproato de sódio só raramente conduz a reações do sistema imunitário. No entanto, em doentes que revelem sinais de lúpus eritematoso, só deve ser administrado após uma cuidadosa consideração dos riscos e benefícios.

Estado de coagulação

Ocasionalmente, especialmente com doses elevadas, pode ocorrer hemorragia prolongada e/ou trombocitopénia. Assim, os doentes com hemorragias inesperadas das membranas mucosas ou com tendência aumentada para hematomas, devem efetuar exames adicionais.

É necessária precaução especial no caso do tempo de tromboplastina estar significativamente prolongado em presença de outras alterações dos parâmetros laboratoriais, tais como o fibrinogénio reduzido e fatores de coagulação (principalmente o fator VIII) ou a bilirrubina ou enzimas hepáticas elevadas. Recomenda-se a determinação das plaquetas, do tempo de tromboplastina, tempo de hemorragia e do fibrinogénio, antes da realização de procedimentos cirúrgicos ou dentários.

O tempo de protrombina deve ser monitorizado cuidadosamente se se administrar concomitantemente antagonistas da vitamina K.

Aumento de peso e síndrome do ovário poliquístico

Quando o valproato de sódio é administrado em mulheres, principalmente em raparigas adolescentes, estas devem ser vigiadas devido à possibilidade de ocorrer aumento de peso e perturbações menstruais, isto porque o valproato de sódio pode aumentar o risco de síndrome do ovário poliquístico. Isto inclui hiperandrogenismo e anovulação sem perturbação detetável nas funções das glândulas suprarrenais ou pituitárias (ver secção 4.8).

Deficiência de carnitina-palmitoiltransferase II

Os doentes com deficiência de carnitina-palmitoiltransferase II devem ser alertados para o risco aumentado de rabdomiólise durante o tratamento com ácido valproico.

Valproato de sódio e VIH:

Foi demonstrado que o valproato de sódio estimula a replicação do vírus da imunodeficiência humana em alguns estudos in vitro. Ainda não foi compreendido o significado clínico deste facto.

Carbapenemes:

Não é recomendada a utilização concomitante de ácido valpróico/valproato de sódio com os antibióticos do grupo dos carbapenemes (ver secção 4.5).

Doentes diabéticos

Uma vez que o valproato de sódio é parcialmente metabolizado em corpos cetónicos, em diabéticos com suspeita de cetoacidose deve levar-se em linha de conta a possibilidade de falsos positivos nos testes para a deteção de corpos cetónicos.

Administração intravenosa

A técnica de injeção tem de ser obrigatoriamente realizada com precaução, a fim de prevenir acidentes intra-arteriais, paravenosos, subcutâneos ou intramusculares, que podem provocar necrose tecidual.

População pediátrica:

Em lactentes, o valproato de sódio é a substância de primeira linha apenas em casos excepcionais; deve ser utilizado apenas sob elevadas precauções e após cuidadosa ponderação da relação risco/benefício e, se possível, em monoterapia.

Em crianças, aplica-se o seguinte esquema para os exames clínicos e laboratoriais (ver abaixo):

Antes do início do tratamento, a partir daí mensalmente até aos 6 meses de tratamento e após este período, duas vezes de 3 em 3 meses. Adicionalmente, recomenda-se que os pais/cuidadores contactem telefonicamente o médico assistente regularmente entre os controlos laboratoriais, de modo a assegurar a deteção antecipada de sintomas clínicos tóxicos ou outros.

Testes laboratoriais a ser efetuados antes do início do tratamento:

Hemograma completo, incluindo plaquetas, valores de coagulação (tempo de tromboplastina, agregação plaquetária, fibrinogénio), amilase sérica, AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina total, proteinograma e glicemia.

Testes laboratoriais a efetuar durante o tratamento:

Caso não haja anomalias clínicas, é suficiente a realização do hemograma completo (incluindo plaquetas) com determinação das transaminases. Contudo, cada segundo exame deve incluir um teste de avaliação dos parâmetros de coagulação (ver acima).

Após 12 meses de tratamento sem anomalias, são normalmente suficientes 2 a 3 exames anuais (clínicos e laboratoriais, respetivamente).

Em adolescentes e adultos, aplica-se o seguinte esquema de tratamento para exames clínicos e laboratoriais:

Em adolescentes e adultos, o risco de complicações graves ou mesmo fatais é muito pequeno. Portanto, uma vez feito um rigoroso exame clínico e efetuados os testes laboratoriais antes do início do tratamento (tal como nas crianças, ver acima), recomenda-se que sejam efetuados em intervalos regulares o hemograma completo (incluindo plaquetas), os testes da função hepática e pancreática, em especial durante os primeiros seis meses de tratamento.

Contudo, o médico assistente não deve confiar exclusivamente nos parâmetros químicos sanguíneos, pois estes não são necessariamente anormais em todos os casos. A história clínica e a observação são cruciais para a avaliação. Deve também ter-se em conta que em alguns indivíduos os valores enzimáticos hepáticos podem estar temporariamente elevados sem evidência de disfunção hepática, especialmente no início do tratamento.

Teor de sódio:

Este medicamento contém 41,6 mg de sódio por ampola com 3 ml de solução injetável, equivalente a 2,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Este medicamento contém 138,8 mg de sódio por ampola com 10 ml de solução injetável, equivalente a 6,9% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos no ácido valpróico

Se o valproato de sódio for administrado com outros antiepilépticos, deve notar-se que são possíveis efeitos recíprocos nas concentrações plasmáticas: os antiepilépticos indutores enzimáticos como o fenobarbital, primidona, fenitoína e carbamazepina aumentam a excreção de ácido valpróico, reduzindo por isso o seu efeito.

Os níveis plasmáticos dos metabolitos do ácido valpróico podem estar aumentados no caso de utilização concomitante com a fenitoína ou fenobarbital. Assim, os doentes tratados com estas duas substâncias devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento de sinais e sintomas de hiperamonemia. O felbamato aumenta linearmente de forma dose-dependente, em cerca de 18%, a concentração do ácido valpróico livre.

Foi notificada diminuição dos níveis sanguíneos de ácido valpróico quando este é administrado concomitantemente com antibióticos do grupo dos carbapenens, resultando numa diminuição dos níveis de ácido valpróico em 60-100%, em cerca de 2 dias. Assim, devido ao início rápido e à amplitude da diminuição, os carbapenens não devem ser administrados concomitantemente em doentes estabilizados com ácido valpróico e, conseqüentemente, devem ser evitados (ver secção 4.4.).

A rifampicina pode diminuir os níveis sanguíneos do valproato de sódio originando diminuição do efeito terapêutico. Por isso, é necessário ajustar a dose de ácido valpróico quando é administrado com a rifampicina.

A mefloquina aumenta a eliminação do ácido valpróico e tem efeitos potencialmente espasmódicos. A administração concomitante pode portanto levar a crises epiléticas.

Os níveis plasmáticos de valproato são reduzidos pela administração concomitante de inibidores da protease, tais como lopinavir ou ritonavir.

A concentração sérica de ácido valpróico pode ser aumentada pela administração concomitante de cimetidina, fluoxetina e eritromicina. Contudo, também foram notificados casos em que as concentrações de ácido valpróico foram reduzidas pela administração concomitante de fluoxetina.

Efeitos do ácido valpróico noutros medicamentos

É de especial importância clínica o aumento da concentração do fenobarbital induzida pelo valproato, o qual se pode manifestar por uma grande sedação. Se tal acontecer, deve ser reduzida a dose de fenobarbital ou primidona (a primidona é parcialmente metabolizada em fenobarbital).

O ácido valpróico pode causar um aumento temporário considerável dos níveis de fenitoína livre (não ligada), embora os níveis totais de fenitoína diminuam em resultado da utilização concomitante. Habitualmente, isto não tem, significado clínico, pois a quantidade de fenitoína livre continua a ser suficiente. Contudo, o risco de reações adversas, especialmente as lesões cerebrais (ver também secção 4.8), pode estar aumentado.

O ácido valpróico pode aumentar os níveis de carbamazepina-10,11-epóxido, para valores tóxicos, apesar do nível de carbamazepina permanecer no intervalo terapêutico. Recomenda-se monitorização clínica, especialmente quando se inicia terapêutica concomitante; se necessário deve ajustar-se a dose.

O ácido valpróico inibe o metabolismo da lamotrigina. Por isso, em utilização concomitante, a dose de lamotrigina deve ser reduzida.
O risco de reações cutâneas parece aumentar se se administrarem medicamentos contendo ácido valpróico com lamotrigina.

O valproato de sódio aumenta a concentração de etossuximida no plasma, aumentando o risco de efeitos indesejáveis. Quando estes dois medicamentos são combinados, recomenda-se a monitorização dos níveis plasmáticos de etossuximida.

O ácido valpróico pode aumentar o nível plasmático da rufinamida. O aumento depende da concentração do ácido valpróico. É necessário especial cuidado nas crianças, já que o efeito é mais pronunciado neste grupo etário.

O ácido valpróico pode aumentar a concentração plasmática de felbamato em aproximadamente 50%. O ácido valpróico afecta também o metabolismo e a ligação às proteínas plasmáticas de outras substâncias ativas, tal como a codeína.

Em testes realizados em pessoas saudáveis verificou-se que o valproato desloca o diazepam da albumina plasmática e que inibe o seu metabolismo. No tratamento concomitante com estas duas substâncias, a fração não ligada do diazepam pode aumentar e a depuração plasmática e o volume de distribuição da fração livre do diazepam diminuem (em 25%, 20%). Contudo, o tempo de semivida mantém-se inalterado.

Em indivíduos saudáveis o tratamento simultâneo de valproato com lorazepam origina uma diminuição da depuração plasmática do lorazepam em cerca de 40%.

O ácido valpróico pode aumentar as concentrações plasmáticas de zidovudina, comportando um risco aumentado de reações tóxicas.

Em utilização concomitante, o nível de nimodipina pode aumentar significativamente devido à inibição metabólica.

O valproato de sódio pode potenciar o efeito de outros medicamentos psicotrópicos, tais como antipsicóticos, inibidores da monoaminoxidase (MAO), antidepressivos e benzodiazepinas; por isso aconselha-se monitorização clínica e, quando apropriado, deve ajustar-se a dose.

O ácido valpróico pode reduzir a concentração plasmática de olanzapina.

O ácido valpróico pode aumentar os níveis sanguíneos de propofol. Deve ser considerada a redução da dose de propofol se administrado concomitantemente com valproato.

Outras interações:

Em mulheres a tomar contraceptivos orais, não foi identificada alteração das concentrações plasmáticas dos contraceptivos orais, pois o valproato de sódio não revela qualquer efeito indutor enzimático.

A utilização concomitante de medicamentos indutores pode aumentar o risco de toxicidade hepática e hiperamonemia.

É possível que os medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluindo o álcool, possam exacerbar a toxicidade hepática.

Durante o tratamento simultâneo com ácido valpróico e clonazepam ocorreram estados de ausência em doentes com história clínica de epilepsia do tipo ausência.

A administração concomitante de valproato de sódio e de topiramato ou acetazolamida foi associada ao aparecimento de encefalopatia e/ou hiperamonemia. Os doentes tratados com estes dois medicamentos devem ser cuidadosamente monitorizados de forma a se detetarem sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonemia.

A utilização concomitante de valproato de sódio e anticoagulantes (ex: varfarina) ou ácido acetilsalicílico pode aumentar a tendência para hemorragias. O ácido acetilsalicílico também reduz a ligação do ácido valpróico às proteínas plasmáticas. Recomenda-se portanto a monitorização regular da coagulação sanguínea. O valproato de sódio e o ácido acetilsalicílico não devem ser administrados concomitantemente na febre ou dor, principalmente em bebés e lactentes.

O risco de neutropenia/leucopenia pode ser aumentado quando o ácido valpróico é administrado concomitantemente com quetiapina.

Na terapêutica concomitante com o lítio, as duas substâncias ativas no plasma devem ser monitorizadas regularmente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

O valproato é contraindicado no tratamento de epilepsia durante a gravidez a não ser que não exista uma alternativa terapêutica. O valproato é contraindicado em mulheres em idade fértil a não ser que sejam cumpridas as condições do programa de prevenção da gravidez (ver secção 4.3 e 4.4).

Gravidez

Tanto a monoterapia como a politerapia com o valproato estão relacionadas com resultados de gravidez anormais. Os dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepiléptica que inclui o valproato está associada a um maior risco de malformações congénitas do que a monoterapia com o valproato.

Teratogenicidade e efeitos no desenvolvimento

Malformações Congénitas

Dados obtidos de uma meta-análise (incluindo registos e estudos de coorte) mostraram que 10,73% dos filhos de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com valproato durante a gravidez sofrem de malformações congénitas (IC 95%: 8,16 -13,29). Este risco de malformações major é superior ao risco da população em geral, para os quais o mesmo é de cerca de 2-3%. O risco é dependente da dose, mas não é possível estabelecer uma dose limiar abaixo da qual não exista risco.

Os dados disponíveis mostram um aumento da incidência de malformações major e minor. Os tipos mais comuns de malformações incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, lábio leporino e fenda palatina, cranioestenose, patologias cardíacas, renais e urogenitais, patologias nos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio), e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

Perturbações do desenvolvimento

Os dados mostraram que a exposição ao valproato in utero pode ter efeitos adversos no desenvolvimento físico e mental dos fetos expostos. O risco parece ser dependente da dose, mas com base nos dados disponíveis não é possível estabelecer uma dose limiar abaixo da qual não exista risco. O período gestacional exato de risco para estes efeitos é incerto e a possibilidade de risco durante toda a gravidez não pode ser excluído.

Estudos realizados em crianças em idade pré-escolar, expostas ao valproato in utero, mostram que até 30-40% têm atrasos no seu desenvolvimento inicial, como falar e andar mais tarde, habilidades intelectuais mais baixas, competências linguísticas pobres (fala e compreensão) e problemas de memória.

O quociente de inteligência (QI) medido em crianças em idade escolar (6 anos), com história de exposição ao valproato in utero, foi em média de 7-10 pontos mais baixo do que em crianças expostas a outros antiepilépticos. Embora não possa ser excluída a presença dos fatores de confundimento, há evidências que em crianças expostas ao valproato o risco de deficiência intelectual pode ser independente do QI materno. Os resultados são limitados a longo prazo.

Os dados disponíveis mostram que crianças que foram expostas ao valproato no útero estão em maior risco de patologia do espectro do autismo (aproximadamente três vezes mais) e de autismo infantil (cerca de cinco vezes mais) em comparação com a população geral do estudo.

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

Se uma mulher planeia engravidar

Para a indicação de epilepsia, se a mulher planeia engravidar, a terapêutica com valproato deve ser reavaliada e devem ser consideradas opções alternativas de tratamento por um especialista experiente no tratamento da epilepsia. Devem ser feitos todos os esforços para alterar para um tratamento alternativo apropriado antes da concepção e antes da interrupção da contraceção (ver secção 4.4). Se não for possível alterar o tratamento, a mulher deverá receber aconselhamento adicional sobre os riscos de valproato para o feto para apoiar a sua decisão informada sobre planeamento familiar.

Mulher grávida

O valproato para o tratamento de epilepsia está contraindicado na gravidez a não ser que não exista um tratamento alternativo (ver secção 4.3 e 4.4).

Se uma mulher que está a tomar valproato engravidar, deve ser referenciada imediatamente para um especialista para serem consideradas opções de alternativas terapêuticas. Durante a gravidez, as convulsões tónico-clónicas maternas e o estado de mal epiléptico com hipoxia podem apresentar um risco particular de morte para a mãe e para o feto.

Se, apesar do conhecimento dos riscos do valproato na gravidez e após cuidada consideração das terapêuticas alternativas, em circunstâncias excecionais a mulher grávida pode tomar o valproato para a epilepsia, sendo recomendado que:

- Se utilize a dose eficaz mais baixa e que se divida a dose diária de valproato por pequenas doses para serem tomadas ao longo do dia. A utilização de uma formulação de libertação prolongada deve ser preferida a outras formulações para evitar elevados picos de concentração plasmática (ver secção 4.2).

Todas as doentes com uma gravidez exposta ao valproato e os seus parceiros devem ser referenciados a um especialista experiente em teratologia para avaliação e aconselhamento sobre exposição na gravidez. A monitorização pré-natal especializada deve ser feita para detetar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações. A suplementação com folato antes da gravidez pode diminuir o risco de defeitos no tubo neural que pode ocorrer em todas as gravidezes. No entanto, a evidência disponível não sugere que previna os defeitos congénitos ou malformações devido à exposição ao valproato.

Risco no recém-nascido:

- Foram reportados, muito raramente, casos de síndrome hemorrágica em recém-nascidos cujas mães tomaram valproato durante a gravidez. Este síndrome

hemorrágico está relacionado com trombocitopénia, hipofibrinogenémia e/ ou diminuição de outros factores de coagulação. Afibrinogenemia também tem sido reportada e pode ser fatal. No entanto, este síndrome deve ser diferenciado da diminuição dos factores de vitamina-K, induzido pelo fenobarbital e indutores enzimáticos. Portanto a contagem de plaquetas, o nível plasmático de fibrinogénio, os testes de coagulação e os factores de coagulação devem ser avaliados em recém-nascidos.

- Foram reportados casos de hipoglicémia em recém-nascidos cujas mães tomaram valproato durante o terceiro trimestre da gravidez.

- Foram reportados casos de hipotireoidismo em recém-nascidos cujas mães tomaram valproato durante a gravidez.

- Síndrome de abstinência (tais como, em particular, agitação, irritabilidade, hiperexcitabilidade, nervosismo, hipercinesia, doenças de tonicidade, tremor, convulsões e doenças alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos cujas mães tomaram valproato durante o último trimestre da gravidez.

Amamentação:

O valproato é excretado no leite humano numa concentração de 1% a 10% dos níveis séricos maternos. Foram reportadas doenças hematológicas em recém-nascidos/ lactentes amamentados por mulheres tratadas com valproato (ver secção 4.8).

A decisão passa por se interromper a amamentação ou descontinuar/ abster-se da terapêutica com Diplexil Solução Injetável tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade:

Têm sido reportados casos de amenorreia, ovários policísticos e aumento dos níveis de testosterona em mulheres que tomam valproato (ver secção 4.8). A administração de valproato também pode comprometer a fertilidade nos homens (ver secção 4.8). Foram reportados casos que indicam que as disfunções da fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Durante o tratamento com valproato de sódio, o tempo de reacção pode estar afetado. Isto deve ser considerado quando é necessária uma elevada atenção, como por exemplo durante a condução e operação de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis que podem resultar da utilização de Diplexil Solução Injetável incluem todos os que estão associados às formas orais de valproato.

Com a administração parentérica também pode ocorrer sensação de queimadura no local da injeção.

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados para o valproato de sódio são perturbações gastrointestinais, as quais ocorrem em aproximadamente 20% dos doentes. Estes efeitos são normalmente leves ou moderados, transitórios e raramente necessitam de suspensão do tratamento.

Têm sido observados casos de lesões hepáticas graves (ou mesmo fatais), especialmente em crianças tratadas com doses elevadas ou em combinação com outros antiepiléticos.

Os efeitos indesejáveis foram classificados de acordo com a convenção de frequências do MedDRA:
 muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10,000 < 1/1000$), muito raros ($< 1/10,000$), desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)				Síndrome mielodisplásico		
Doenças do sangue e do sistema linfático:		Trombocitopenia (ver secção 4.4), leucopenia, anemia, hemorragia	Pancitopenia	Perturbações da medula óssea, aplasia da linhagem de células vermelhas, agranulocitose, anemia macrocítica, macrocitose	, Concentração reduzida de fibrinogénio e/ou de fator de coagulação VIII, alteração da agregação plaquetária, tempo de coagulação prolongado, linfocitopenia, neutropenia, eosinofilia	
Doenças do sistema imunitário:			Angioedema,	Lúpus eritematoso, erupção medicamentosa		Reações alérgicas (ver também pele e

APROVADO EM
16-01-2019
INFARMED

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
				mentosa com e sintomas sistêmicos (síndrome DRESS)		perturbações dos tecidos subcutâneos) .
Doenças endócrinas			Hiperandrogenismo (hirsutismo , virilismo, acne, alopecia com aparência típica masculina, aumento dos níveis de androgêneos)	Hipotiroidismo		
Doenças do metabolismo e da nutrição:	Hiperamoniemia*1	Aumento do peso (fator de risco para a síndrome do ovário poliquístico, requer monitorização cuidadosa , ver secção 4.4) ou diminuição do peso, aumento ou diminuição do apetite, hiperinsulinemia, hiponatremia, níveis de	Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)	Baixos níveis da IGFBP-1 (insulin-like growth factor binding protein 1) obesidade		

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
		colesterol HDL diminuídos				
Perturbações do foro psiquiátrico		Agressividade*2, agitação*2, atenção alterada*2, confusão, alucinações, anorexia	Irritabilidade,	Comportamento anormal*2, hiperatividade psicomotora*2, perturbação da aprendizagem*2, dificuldade em adormecer	Psicose, ansiedade, depressão	
Doenças do sistema nervoso	Tremores	Cefaleias, sonolência, parestesias, defeito de memória, nistagmo, tonturas, estupor*3, convulsão*3, perturbações extrapiramidais	Agravamento das crises, hiperatividade, espasticidade, ataxia, letargia*3 encefalopatia*4, síndrome parkinsoniana (reversível), Coma transitório, em alguns casos associado a aumento de frequência de crises. Alteração do paladar*-5	Perturbação cognitiva, demência associada a atrofia cerebral (reversível após a descontinuação do tratamento), diplopia, disartria, perturbações da coordenação		sedação,
Afeções do ouvido e					Perda de audição	

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
do labirinto					(reversível ou irreversível), acúfenos	
Vasculopatias			Vasculites			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Derrame pleural eosinofílico			
Perturbações gastrointestinais	Dores*6, náuseas*6, vômitos	Diarreia*6, perturbação gengival (principalmente hiperplasia gengival), estomatite	Pancreatite (por vezes fatal, ver secção 4.4)	, Hipersalivação		
Afeções hepatobiliares		Alterações nas provas da função hepática	Lesão hepática grave*-7, que inclui insuficiência hepática (ver secção 4.4)			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Hipersensibilidade, alopecia, enfraquecimento do cabelo e aparecimento de cabelo encaracolado,	Exantema,	Síndrome Stevens-Johnson, necrólise tóxica epidérmica, eritema multiforme, ,		Hirsutismo (p.e. resultante do síndrome do ovário poliquístico)

APROVADO EM
16-01-2019
INFARMED

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
		alterações nas unhas e leito ungueal				
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Densidade mineral óssea diminuída* 8, osteopenia*8, osteoporose*8 e fraturas ósseas*8	Rabdomiólise (ver secção 4.4)		
Doenças renais e urinárias			Insuficiência renal	Síndrome de Fanconi (com acidose metabólica, fosfatúria, aminoacidúria, glicosúria, reversíveis após a descontinuação do tratamento), enureses, nefrite tubulointersticial		, , Deterioração da função renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Amenorreia	Dismenorreia,	Síndrome do ovário poliquístico, infertilidade masculina		Espermato genese anormal (com contagem reduzida de espermatozoides e/ou motilidade)

APROVADO EM
16-01-2019
INFARMED

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Afeções congénitas familiares e genéticas	Malformações congénitas e alterações no desenvolvimento (ver secção 4.4 e secção 4.6)					
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Hipotermia	Inflamação e dor no local de injeção *5, edema		Após uma injeção erroneamente administrada por via intra-arterial ou perivenosa, podem aparecer alterações tecidulares *5. Após administração intravenosa podem ocorrer vertigens* -5
Exames complementares de diagnóstico				Redução dos fatores de coagulação (pelo menos um), testes de coagulação anormais (tais como prolongamento do tempo de		Testes de função da tiroide anormal

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
				protrombina, prolongamento do tempo parcial de tromboplastina activada, prolongamento do tempo de trombina, valor de INR aumentado, ver secção 4.4. e 4.6), carência de biotina/biotinidas		

*1 Podem ocorrer frequentemente casos de hiperamonemia isolada e moderada sem alterações nos testes de função hepática, que são normalmente transitórios e não necessitam de descontinuação de tratamento. No entanto, podem apresentar-se clinicamente como vômitos, ataxia e aumento da "perda" de consciência. Se estes sintomas aparecerem, Diplexil deve ser descontinuado.

*2 Estas reações adversas são observadas principalmente na população pediátrica.

*3 Os casos de estupor e letargia são por vezes acompanhados por um aumento da incidência de convulsões, que desaparecem após a redução da dose ou a descontinuação do medicamento. A maioria destes casos ocorreu durante tratamentos combinados (especialmente com fenobarbital e topiramato) ou após um aumento rápido da dose.

*4 Em casos raros, foram observadas encefalopatias de patogénese desconhecida que se desenvolveram logo após a utilização de medicamentos contendo ácido valpróico, e que foram reversíveis após a retirada do medicamento. Nalguns poucos casos, foram descritos níveis aumentados de amónia e, no caso de combinação com fenobarbital, um aumento dos níveis de fenobarbital. Em casos isolados, especialmente com doses elevadas ou em combinação com outros antiepiléticos, observaram-se encefalopatias crónicas. Estas estavam associadas a sintomas neurológicos e perturbações de funções corticais superiores, cuja etiologia não foi possível explicar adequadamente.

*5 Estes efeitos adversos têm sido apenas notificados para a administração parentérica.

*6 Náuseas, dor abdominal alta e diarreia aparecem em alguns doentes no início do tratamento. Estes sintomas desaparecem normalmente dentro de alguns dias e não requerem suspensão do tratamento. Ocorreram também náuseas alguns minutos após injeção intravenosa; as quais desaparecem após alguns minutos.

*7 Devem ter-se em especial atenção os seguintes sinais de lesões hepáticas: redução do efeito antiepilético caracterizada pela recorrência ou o aumento de crises epiléticas, sensação de fraqueza física, perda de apetite, náuseas ou vômitos repetidos, dor epigástrica de origem desconhecida, formação de edemas localizados ou generalizados, apatia, perturbações da consciência com confusão, agitação e perturbações do movimento. Em casos muito raros, ocorreram também lesões pancreáticas com características clínicas similares. Crianças e adolescentes devem ser monitorizados cuidadosamente para deteção destes sintomas. Se os sintomas acima descritos forem persistentes ou graves, devem ser efetuadas investigações laboratoriais apropriadas, e um exame clínico rigoroso (consultar secção 4.4.).

*8 Foram notificados casos de densidade mineral óssea diminuída, osteopenia, osteoporose e fraturas ósseas em doentes sob tratamento prolongado com valproato de sódio. Ainda não se conhece o mecanismo pelo qual o valproato de sódio afeta o metabolismo ósseo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sempre que é avaliada uma intoxicação, deve considerar-se a possibilidade de intoxicação múltipla em resultado de uma possível ingestão de vários medicamentos, por exemplo em tentativas de suicídio.

Dentro dos limites de referência (340-700 $\mu\text{mol/l}$), o ácido valpróico apresenta uma toxicidade relativamente baixa. Têm sido relatados, na literatura, casos raros isolados de sobredosagem aguda e crónica com desenlace fatal.

Sintomas da sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem são caracterizados por confusão, sedação ou mesmo coma, miastenia e hipo ou arreflexia. Em casos individuais têm também sido observados hipotensão, miose, perturbações cardiovasculares e respiratórias, edema cerebral, acidose metabólica, hipocalcemia e hipernatremia. Em adultos e crianças, níveis plasmáticos elevados provocam reações neurológicas anormais e alterações comportamentais.

Pode ocorrer hipernatremia em caso de sobredosagem devido ao teor de sódio na formulação do valproato.

Gestão da sobredosagem

Não é conhecido nenhum antídoto específico. O tratamento deve ser, portanto, limitado a medidas de carácter geral para remover a substância ativa do corpo e para suporte das funções vitais. No caso de intoxicação oral, deve ser induzido o vômito ou efetuada uma lavagem gástrica e administrado carvão ativado, se possível, até 30 minutos após a ingestão. Nesses casos, é necessária uma supervisão médica intensiva.

A hemodiálise ou diurese forçada pode ser útil. A diálise peritoneal tem pouco efeito.

A experiência sobre a eficácia da perfusão de carvão hematogénico ou a substituição completa do plasma e transfusão de sangue é insuficiente. Por este motivo, especialmente em crianças, é recomendado um tratamento hospitalar intensivo sem técnicas de desintoxicação especiais, mas com monitorização da concentração plasmática.

Existem notificações da eficácia da administração intravenosa de naloxona para neutralizar a diminuição do estado de consciência.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico - 2.6 - Sistema nervoso central, Antiepiléticos e anticonvulsivantes

O ácido valpróico é um antiepilético que não apresenta nenhuma semelhança estrutural com os constituintes ativos de outros anticonvulsivantes. O ácido valpróico demonstrou uma eficácia anticonvulsiva em animais de laboratório e em humanos. A explicação aceita é a de um aumento da inibição mediada do GABA, através de um efeito pré-sináptico no metabolismo do GABA e/ou um efeito pós-sináptico direto nos canais iónicos das membranas neuronais.

O ácido valpróico é ligeiramente solúvel em água (1:800), o valproato de sódio é imediatamente solúvel em água (1:0.4).

As proteínas de transporte multifármacos (MTD) removem as substâncias farmacêuticas do interior do cérebro e, conseqüentemente reduzem a concentração dos antiepiléticos no seu local de ação. A sobre-expressão de MTD origina

farmacorresistência e, conseqüentemente leva ao desenvolvimento de um estado de mal epiléptico resistente ao tratamento ou epilepsia resistente ao tratamento. Investigações pré-clínicas indicam que o valproato de sódio não é removido do cérebro pelos transportadores de fármacos (isto é, não é um substrato para as MTD). Assim, o desenvolvimento de farmacorresistência induzido pelas proteínas transportadoras de fármacos para o valproato é considerado improvável.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Com a administração intravenosa, os níveis plasmáticos máximos são atingidos quase imediatamente.

Distribuição

O volume de distribuição é dependente da idade e é de 0,13-0,23 l/kg em geral, e de 0,13-0,19 l/kg em adolescentes.

Cerca de 90 – 95% do ácido valpróico liga-se às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. A ligação às proteínas diminui nas doses elevadas. A ligação às proteínas plasmáticas é inferior em doentes idosos e em doentes com disfunção renal ou hepática. Num estudo, foram observados valores aumentados de constituinte ativo livre (8,5 a mais de 20%), em doentes com a função renal significativamente reduzida.

Os níveis do estado estacionário são atingidos em 3-5 dias caso o tratamento seja iniciado utilizando a dose de manutenção.

Durante a gravidez, a depuração hepática e a renal aumentam com um aumento do volume de distribuição no terceiro trimestre, originando uma possível queda da concentração plasmática, apesar de a dose ser a mesma. Para além disso, observou-se que durante a gravidez ocorre uma alteração na ligação às proteínas plasmáticas com um aumento do ácido valpróico livre (terapeuticamente ativo).

O ácido valpróico atravessa a barreira placentária e também passa para o leite materno. No estado estacionário, a concentração no leite materno é aproximadamente 10% da concentração plasmática.

A concentração de ácido valpróico no líquido cefalorraquidiano é 10% da concentração plasmática.

Biotransformação

A biotransformação ocorre por glucuronidação e por oxidação -beta, -omega e -omega-1. Aproximadamente 20% da dose administrada é excretada na urina na forma de éster glucuronido. Existem mais de 20 metabolitos, sendo declarados como hepatotóxicos os resultantes da oxidação omega. Menos de 5% da dose de ácido valpróico administrada é excretada inalterada na urina. O principal metabolito é o ácido 3-ceto valpróico, do qual 3 – 60% é excretado na urina.

Eliminação

Em indivíduos saudáveis a depuração plasmática é de 5 – 10 ml/min.; a depuração aumenta quando são administrados antiepiléticos indutores enzimáticos (em doentes com epilepsia, foi medido um nível de 12,7 ml/min.). Quando utilizada em monoterapia, a substância ativa apresenta uma semivida plasmática média de 12 – 16 horas, a qual não se altera durante o tratamento a longo prazo.

Em recém-nascidos e lactentes até à idade de 18 meses as semividas plasmáticas estão compreendidas entre 10 e 67 horas. As semividas mais longas foram observadas imediatamente após o nascimento; acima dos 2 meses de idade, os valores aproximam-se dos registados em adultos.

Em doentes hepáticos, o tempo de semivida é prolongado. No caso de sobredosagem, têm sido observadas semividas de até 30 horas.

Linearidade/não linearidade

A relação entre a concentração plasmática e a dose é linear. Não existe correlação direta entre os níveis plasmáticos de ácido valpróico e a eficácia, embora o intervalo de referência normalmente considerado seja da ordem dos 340-700 µmol/l. Acima de 700 µmol/l, é esperado um aumento dos efeitos indesejáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade crónica

Nos estudos de toxicidade crónica em ratos e cães observaram-se atrofia testicular, degeneração dos vasos deferentes e espermatogénese insuficiente, bem como alterações nos pulmões e na próstata. Desconhece-se a relevância clínica destes achados.

O ácido valpróico mostrou ser teratogénico em murganhos, ratos e coelhos. Os estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos mutagénicos. Em estudos de carcinogenicidade, efetuados em ratos e murganhos observou-se uma incidência aumentada de fibrossarcoma subcutâneo em ratos machos tratados com doses elevadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Edetato dissódico

Água para preparações injetáveis

Hidróxido de sódio "para ajuste do pH"

Ácido clorídrico (conc.) "para ajuste do pH"

6.2 Incompatibilidades

Diplexil Solução Injetável não deve ser administrado pelo mesmo sistema intravenoso com outros medicamentos e não pode ser misturado com outros medicamentos à exceção dos mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

A estabilidade física e química da solução diluída em uso foi demonstrada durante 3 dias a 20-22°C.

Do ponto de vista microbiológico, a diluição deve ser utilizada imediatamente. Se assim não for, os tempos de conservação durante a utilização e as suas condições são da responsabilidade do utilizador, não devendo exceder as 24 horas a 2-8°C, exceto se a diluição foi efetuada em condições antissépticas validadas e controladas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

As condições de conservação da solução diluída encontram-se mencionadas na secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5 ampolas de vidro incolor com um ponto de quebra (OPC), com revestimento interno de silicone, contendo 3 ou 10 ml de solução injetável.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Diplexil Solução Injetável está pronto a utilizar. Pode ser administrado por injeção lenta intravenosa (.i.v.) ou por perfusão intravenosa após diluição em cloreto de sódio a 0.9% ou em solução de dextrose a 5%.

A diluição deve ser executada utilizando técnicas assépticas.

Diplexil 100 mg/ml Solução Injetável é para uma utilização única. A solução não utilizada deve ser rejeitada.

Antes da utilização, a solução diluída deve ser inspecionada visualmente. Apenas se devem utilizar as soluções límpidas e sem partículas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tecnifar, Indústria Técnica Farmacêutica, SA
Rua José da Costa Pedreira, N° 11 B, Torre Sul
1750-130 LisboaPortugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N° de registo: 4748489 - Embalagem de 5 ampolas de 3 ml de solução injetável doseada a 100 mg/ml.

N° de registo: 4748588 - Embalagem de 5 ampolas de 10 ml de solução injetável doseada a 100 mg/ml.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de julho de 2003

Data da última renovação: 23 de maio de 2014

APROVADO EM
16-01-2019
INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO