

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM 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 do RCM completo.

Nome do medicamento

Depakine Chrono 300 300 mg comprimidos de libertação prolongada

Composição Qualitativa e Quantitativa

Cada comprimido de libertação prolongada contém 200 mg de valproato de sódio e 87 mg de ácido valpróico, equivalentes a 300 mg de valproato de sódio, como substâncias ativas.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sódio – 27,7 mg (1,20 mmol)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1 do RCM completo.

Forma Farmacêutica

Comprimidos revestidos, oblongos e praticamente brancos.

Comprimido de libertação prolongada.

Indicações terapêuticas

Tratamento das crises epilépticas generalizadas ou parciais:

- Generalizadas primárias: convulsivas (clónicas, tónicas, tónico-clónicas, mioclónicas) e não convulsivas ou ausências;
- Parciais: simples ou complexas;
- Parciais secundariamente generalizadas.

Tratamento das formas mistas e epilepsias generalizadas idiopáticas e/ou sintomáticas (West e Lennox-Gastaut).

Tratamento de episódio maníaco associado a perturbações bipolares quando o lítio está contraindicado ou não é tolerado. A continuação do tratamento após a ocorrência de episódios maníacos, pode ser considerada em doentes que responderam ao valproato na mania aguda.

Posologia e modo de administração

Depakine Chrono 300 deve ser administrado segundo critério médico.

A posologia diária deve ser estabelecida em função da idade e do peso do doente; no entanto deve ter-se em conta a grande suscetibilidade individual observada com o valproato.

Não está estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentração sérica e efeito terapêutico. A posologia ótima será determinada essencialmente em relação à resposta clínica obtida. A determinação dos níveis séricos pode ser considerada como

complemento da vigilância clínica se o controlo das crises não for satisfatório, ou quando houver suspeitas da existência de efeitos indesejáveis. As concentrações séricas consideradas como terapêuticas estão normalmente compreendidas entre 40 e 100 mg/L (300-700 micromol/L) de valproato de sódio.

Tendo em vista o processo de libertação sustentada e a natureza dos excipientes na formulação, a matriz inerte não é absorvida no trato digestivo; é eliminada nas fezes após a libertação das substâncias ativas.

Início do tratamento com Depakine Chrono 300 (via oral):

Em doentes que não estejam a tomar outro antiepilético, o ajuste da posologia deve efetuar-se, de preferência, com o aumento de dose em cada 2 a 3 dias, de modo que a posologia ideal seja atingida ao fim de uma semana.

Em doentes que estejam a tomar outro antiepilético, Depakine Chrono 300 deverá ser introduzido progressivamente até atingir a dose ótima em cerca de 2 semanas, sendo as terapêuticas associadas reduzidas progressivamente até à sua total interrupção.

Se o doente necessitar de uma associação com outro antiepilético, este deve ser introduzido progressivamente (ver secção 4.5 do RCM completo).

Na prática: administração do Depakine Chrono 300 via oral

Posologia

A posologia inicial diária será habitualmente de 10 a 15 mg/kg, depois será progressivamente aumentada até à obtenção da posologia ideal (ver secção 4.2 "Início do tratamento com Depakine Chrono 300 (via oral)" do RCM completo). Esta situa-se geralmente entre 20 e 30 mg/kg.

No entanto, quando o controlo das crises não é obtido com estas doses, o aumento posológico deve ser continuado; deve ser efetuada uma vigilância atenta aquando da administração de doses diárias superiores a 50 mg/kg (ver secção 4.4 do RCM completo).

- No adulto, as posologias usuais situam-se entre 20 e 30 mg/kg por dia.

População pediátrica

Na criança, a posologia usual é da ordem de 30 mg/kg por dia.

- No tratamento da epilepsia

De todas as formas farmacêuticas orais disponíveis, as mais apropriadas para a administração a crianças com menos de 11 anos de idade são o xarope, solução oral e grânulos.

- No idoso, apesar de se observarem modificações dos parâmetros farmacocinéticos, não foram consideradas clinicamente significativas, devendo a dose ser estabelecida em função da resposta clínica (controlo das crises).

Tratamento de episódios maníacos associados a perturbações bipolares:

Em adultos:

A dose diária deve ser estabelecida e controlada individualmente pelo médico.

A dose diária inicial recomendada é de 750 mg. Adicionalmente, nos ensaios clínicos, uma dose inicial de 20 mg de valproato/kg de peso corporal também demonstrou um perfil de segurança aceitável. As formulações de libertação prolongada podem ser tomadas uma ou duas vezes ao dia. A dose deve ser aumentada tão rapidamente quanto possível, de forma a atingir a dose terapêutica mais baixa que produza o efeito clínico desejado. A dose diária deve ser ajustada à resposta clínica, de forma a estabelecer a dose mínima eficaz para cada doente individualmente.

A dose média diária varia, habitualmente, entre 1000 a 2000 mg de valproato. Doentes tratados com doses diárias superiores a 45 mg/kg de peso corporal/dia devem ser monitorizados cuidadosamente.

A continuação do tratamento dos episódios maníacos na doença bipolar deve ser adaptada individualmente usando a dose mínima eficaz.

Crianças e adolescentes:

A segurança e a eficácia de depakine no tratamento de episódios maníacos associados à perturbação bipolar não foram avaliadas em doentes com idade inferior a 18 anos.

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 ou perturbação bipolar. 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 do RCM completo).

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 do RCM completo).

Modo de administração:

Administração via oral.

Contra-indicações

Depakine Chrono 300 está contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM completo;
- Hepatite aguda ou crónica;
- Antecedentes pessoais ou familiares de hepatite grave, nomeadamente medicamentosa;
- Porfíria hepática;
- Valproato é contraindicado em doentes que tenham 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 do RCM completo);
- Doentes com distúrbios do ciclo da ureia (ver secção 4.4 do RCM completo).

Tratamento da epilepsia

- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

Tratamento da perturbação bipolar

- na gravidez (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

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 do RCM completo).

Depakine Chrono 300 está contraindicado nas seguintes situações:

Tratamento de epilepsia

- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.3 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

Tratamento da perturbação bipolar

- na gravidez (ver secções 4.3 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

Condições do Programa de Prevenção da Gravidez:

O prescriptor 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, ou perturbações bipolares.
- 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 amenorreia deverá seguir todo o aconselhamento sobre contraceção eficaz.

Medicamentos que contêm estrogénio:

O uso concomitante com medicamentos que contêm estrogénio, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrogénio, pode potencialmente resultar numa diminuição da eficácia do valproato (ver secção 4.5 do RCM completo). Os prescritores devem monitorizar a resposta clínica (controlo de episódios ou controlo de humor) no início do tratamento, ou descontinuar a toma de medicamentos que contenham estrogénio.

Pelo contrário, o valproato não diminui a eficácia dos contraceptivos hormonais.

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 do RCM completo). 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.

Para a indicação de perturbação bipolar se a mulher planeia engravidar, deve ser consultado um especialista experiente no tratamento da perturbação bipolar e o

tratamento com valproato deve ser descontinuado e se necessário substituído por uma alternativa terapêutica antes da concepção e antes da interrupção da contraceção.

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 do RCM completo).

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.

Fertilidade, gravidez e aleitamento

O valproato de sódio é o medicamento de eleição para o tratamento de doentes com certos tipos de epilepsia tal como a epilepsia generalizada com ou sem mioclonia e/ou fotossensibilidade. Na epilepsia parcial o valproato de sódio só deverá ser utilizado em caso de resistência a outros medicamentos.

O valproato é contraindicado no tratamento da perturbação bipolar durante a gravidez.

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 do RCM completo).

Gravidez:

Risco de Exposição na Gravidez relacionado com o valproato

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.

Foi demonstrada a existência de efeitos teratogénicos nos animais (ratinho, rato e coelho).

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.

Alterações no 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 antiepiléticos. 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).

Mulheres em idade fértil

Medicamentos que contêm estrogénio

Os medicamentos que contêm estrogénio, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrogénio, podem aumentar a clearance do valproato o que pode resultar numa diminuição da concentração sérica do mesmo e potencial diminuição da sua eficácia (ver secção 4.4 e 4.5 do RCM completo).

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 conceção e antes da interrupção da contraceção (ver secção 4.4 do RCM completo). 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.

Para a indicação da perturbação bipolar se a mulher planeia engravidar, deve ser consultado um especialista experiente em tratamento da perturbação bipolar e o tratamento com valproato deve ser descontinuado e se necessário substituído por uma alternativa terapêutica antes da conceção e antes da interrupção da contraceção.

Mulher grávida

O valproato para o tratamento da perturbação bipolar está contraindicado para utilização durante a gravidez. 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 do RCM completo).

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 epilético 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 do RCM completo).

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. Esta síndrome hemorrágica está relacionado com trombocitopénia, hipofibrinogénemia e/ ou diminuição de outros factores de coagulação. Afibrinogenemia também tem sido reportada e pode ser fatal. No entanto, esta síndrome deve ser diferenciada 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 hipotiroidismo 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 do RCM completo).

A decisão passa por se interromper a amamentação ou descontinuar/ abster-se da terapêutica com Depakine Chrono 300 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 do RCM completo). A administração de valproato também pode comprometer a fertilidade nos homens (ver secção 4.8 do RCM completo). Foram reportados casos que indicam que as disfunções da fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Efeitos indesejáveis

É utilizada a convenção MedDRA sobre frequência:

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 calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: anemia, trombocitopenia (ver secção 4.4 do RCM completo)

Pouco frequentes: pancitopenia, leucopenia

Raros: insuficiência medular, incluindo aplasia células vermelhas puras. agranulocitose, anemia macrocítica, macrocitose.

Exames complementares de diagnóstico:

Raros: diminuição dos fatores de coagulação (pelo menos um), testes de coagulação anormais (como prolongamento do tempo de protrombina, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial, prolongamento do tempo de trombina, prolongamento da RNI) (ver secções 4.4 e 4.6 do RCM completo), deficiência de biotina / deficiência de biotinidase.

Uma vez que o valproato é excretado maioritariamente através do rim na forma de corpos cetónicos, o teste de excreção de corpos cetónicos pode vir a dar um resultado falso positivo em doentes diabéticos.

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: tremor

Frequentes: distúrbios extrapiramidais, estupor, sonolência, convulsões*, perda de memória, dores de cabeça, nistagmo, tonturas (para a injeção intravenosa, as tonturas podem ocorrer dentro de alguns minutos e são geralmente resolvidas espontaneamente em alguns minutos).

Pouco frequentes: coma*, encefalopatia*, letargia* (ver em baixo), parkinsonismo reversível, ataxia, parestesia

Pouco frequentes: convulsões agravadas (ver secção 4.4 do RCM completo)

Raros: demência reversível associada com atrofia cerebral reversível, distúrbios cognitivos.

Desconhecidos: sedação

* Estupor e letargia levando a coma transitório/ encefalopatia durante o tratamento com valproato de sódio; foram casos isolados ou associados a um aumento da ocorrência de convulsões durante a terapêutica, regredindo com a interrupção do tratamento ou com a diminuição da dose. Estes casos surgiram mais frequentemente durante a politerapia (em particular com o fenobarbital ou topiramato) ou com o aumento brusco da dose de valproato de sódio.

Afeções oculares:

Raros: diplopia

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequentes: hiponatremia, aumento de peso*

* O aumento de peso deve ser monitorizado cuidadosamente uma vez que constitui um fator de risco para a síndrome do ovário poliquístico (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo)

Raros: hiperamonemia* (ver secção 4.4 do RCM completo), obesidade

* A ocorrência de casos de hiperamonemia moderados e isolados, sem alterações dos testes das funções hepáticas não devem ser motivo de descontinuação do tratamento. Também foi notificada hiperamonemia associada a sintomas neurológicos. Nestes casos, devem ser consideradas investigações adicionais.

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Estado confusional, alucinações, agressão*, agitação*, distúrbios na atenção*

Raros: comportamento anormal*, hiperatividade psicomotora*, perturbações na aprendizagem*

* Estes efeitos secundários são observados principalmente na população pediátrica.

Afeção do ouvido e do labirinto:

Frequentes: perda de audição

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: derrame pleural

Vasculopatias:

Frequentes: hemorragia (ver secções 4.4 e 4.6 do RCM completo)

Pouco frequentes: vasculites

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: náuseas*

Frequentes: vómitos, patologias da gengiva (principalmente hiperplasia gengival), dor no estômago, dor abdominal superior, diarreia ocorreram frequentemente em doentes no início do tratamento, e desaparecem alguns dias após a descontinuação do tratamento.

* Também observado alguns minutos após injeção intravenosa com resolução espontânea após alguns minutos.

Pouco frequentes: pancreatite, por vezes fatal (ver secção 4.4 do RCM completo).

Afeções hepatobiliares:

Frequentes: lesão hepática (ver secção 4.4 do RCM completo).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: hipersensibilidade, alopecia transitória e/ou dose dependente, alterações nas unhas e leito ungueal

Pouco frequentes: angioedema, erupção, alterações do cabelo (tais como textura anormal, alteração da cor, crescimento anormal)

Raros: necrólise tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome DRESS),

Doenças endócrinas

Pouco frequentes: síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, alopecia com padrão masculino, e ou aumento dos androgénios).

Raros: hipotireoidismo (ver secção 4.6 do RCM completo)

Doenças renais e urinárias:

Frequentes: incontinência urinária

Raros: enurese, nefrite tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversível, no entanto o modo de ação é ainda desconhecido.

Pouco frequentes: falência renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Frequentes: dismenorreia.

Pouco frequentes: amenorreia

Raros: infertilidade masculina, ovários poliquísticos

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Pouco frequentes: hipotermia, edema periférico não grave.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em doentes que fazem terapia com depakine há muito tempo. Desconhece-se o mecanismo através do qual o depakine afeta o metabolismo do osso.

Raros: lúpus sistémico eritematoso (ver secção 4.4 do RCM completo), rabdomiólise (ver secção 4.4 do RCM completo).

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)

Raros: síndrome mielodisplásica

Malformações congénitas e alterações no desenvolvimento (ver secção 4.4 do RCM completo e secção 4.6 do RCM completo).

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

Data da revisão do texto: Junho de 2019

Medicamento Sujeito a Receita Médica

Regime de Comparticipação 90%

Para mais informações deverá contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM 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 do RCM completo.

Nome do medicamento

Depakine Chrono 500 500 mg comprimidos de libertação prolongada

Composição Qualitativa e Quantitativa

Cada comprimido contém 333 mg de valproato de sódio e 145 mg de ácido valpróico (equivalentes a 500 mg de valproato de sódio).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sódio - 41,52 mg (1,80 mmol)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1 do RCM completo.

Forma Farmacêutica

Comprimido de libertação prolongada.

Comprimidos revestidos, oblongos e praticamente brancos.

Indicações terapêuticas

Tratamento das crises epilépticas generalizadas ou parciais:

- Generalizadas primárias: convulsivas (clónicas, tónicas, tónico-clónicas, mioclónicas) e não convulsivas ou ausências;
- Parciais: simples ou complexas;
- Parciais secundariamente generalizadas.

Tratamento das formas mistas e epilepsias generalizadas idiopáticas e/ou sintomáticas (West e Lennox-Gastaut).

Tratamento de episódio maníaco associado a perturbações bipolares quando o lítio está contraindicado ou não é tolerado. A continuação do tratamento após a ocorrência de episódios maníacos, pode ser considerada em doentes que responderam ao valproato na mania aguda.

Posologia e modo de administração

Depakine Chrono 500 deve ser administrado segundo critério médico.

A posologia diária deve ser estabelecida em função da idade e do peso do doente; no entanto deve ter-se em conta a grande suscetibilidade individual observada com o valproato.

Não está estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentração sérica e efeito terapêutico. A posologia ótima será determinada essencialmente em relação à resposta clínica obtida. A determinação dos níveis séricos pode ser considerada como complemento da vigilância clínica se o controlo das crises não for satisfatório, ou quando houver suspeitas da existência de efeitos indesejáveis. As concentrações séricas consideradas como terapêuticas estão normalmente compreendidas entre 40 e 100 mg/L (300-700 micromol/L) de valproato de sódio.

Tendo em vista o processo de libertação sustentada e a natureza dos excipientes na formulação, a matriz inerte não é absorvida no trato digestivo; é eliminada nas fezes após a libertação das substâncias ativas.

Início do tratamento com Depakine Chrono 500 (via oral):

Em doentes que não estejam a tomar outro antiepilético, o ajuste da posologia deve efetuar-se, de preferência, com o aumento de dose em cada 2 a 3 dias, de modo que a posologia ideal seja atingida ao fim de uma semana.

Em doentes que estejam a tomar outro antiepilético, Depakine Chrono 500 deverá ser introduzido progressivamente até atingir a dose ótima em cerca de 2 semanas, sendo as terapêuticas associadas reduzidas progressivamente até à sua total interrupção.

Se o doente necessitar de uma associação com outro antiepilético, este deve ser introduzido progressivamente (ver secção 4.5 do RCM completo).

Na prática: administração do Depakine Chrono 500 via oral

Posologia

A posologia inicial diária será habitualmente de 10 a 15 mg/kg, depois será progressivamente aumentada até à obtenção da posologia ideal (ver secção 4.2 "Início do tratamento com Depakine Chrono 500 (via oral)" do RCM completo). Esta situa-se geralmente entre 20 e 30 mg/kg.

No entanto, quando o controlo das crises não é obtido com estas doses, o aumento posológico deve ser continuado; deve ser efetuada uma vigilância atenta aquando da administração de doses diárias superiores a 50 mg/kg (ver secção 4.4 do RCM completo).

População pediátrica

Na criança, a posologia usual é da ordem de 30 mg/kg por dia.

- No tratamento da epilepsia

De todas as formas farmacêuticas orais disponíveis, as mais apropriadas para a administração a crianças com menos de 11 anos de idade são o xarope, solução oral e grânulos.

- No idoso, apesar de se observarem modificações dos parâmetros farmacocinéticos, não foram consideradas clinicamente significativas, devendo a dose ser estabelecida em função da resposta clínica (controlo das crises).

Tratamento de episódios maníacos associados a perturbações bipolares:

Em adultos:

A dose diária deve ser estabelecida e controlada individualmente pelo médico.

A dose diária inicial recomendada é de 750 mg. Adicionalmente, nos ensaios clínicos, uma dose inicial de 20 mg de valproato/kg de peso corporal também demonstrou um perfil de segurança aceitável. As formulações de libertação prolongada podem ser tomadas uma ou duas vezes ao dia. A dose deve ser aumentada tão rapidamente quanto possível, de forma a atingir a dose terapêutica mais baixa que produza o efeito clínico desejado. A dose diária deve ser ajustada à resposta clínica, de forma a estabelecer a dose mínima eficaz para cada doente individualmente.

A dose média diária varia, habitualmente, entre 1000 a 2000 mg de valproato. Doentes tratados com doses diárias superiores a 45 mg/kg de peso corporal/dia devem ser monitorizados cuidadosamente.

A continuação do tratamento dos episódios maníacos na doença bipolar deve ser adaptada individualmente usando a dose mínima eficaz.

Crianças e adolescentes:

A segurança e a eficácia de depakine no tratamento de episódios maníacos associados à perturbação bipolar não foram avaliadas em doentes com idade inferior a 18 anos.

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 ou perturbação bipolar. 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 do RCM completo).

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 do RCM completo).

Modo de administração:

Administração via oral.

Contra-indicações

Depakine Chrono 500 está contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM completo;
- Hepatite aguda ou crónica;
- Antecedentes pessoais ou familiares de hepatite grave, nomeadamente medicamentosa;
- Porfíria hepática;
- Valproato é contraindicado em doentes que tenham 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 do RCM completo);
- Doentes com distúrbios do ciclo da ureia (ver secção 4.4 do RCM completo).

Tratamento da epilepsia

- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

Tratamento da perturbação bipolar

- na gravidez (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

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 do RCM completo).

Depakine Chrono 500 está contraindicado nas seguintes situações:

Tratamento de epilepsia

- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.3 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

Tratamento da perturbação bipolar

- na gravidez (ver secções 4.3 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

Condições do Programa de Prevenção da Gravidez:

O prescriptor 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, ou perturbações bipolares.

- 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 amenorreia deverá seguir todo o aconselhamento sobre contraceção eficaz.

Medicamentos que contêm estrogénio:

O uso concomitante com medicamentos que contêm estrogénio, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrogénio, pode potencialmente resultar numa diminuição da eficácia do valproato (ver secção 4.5 do RCM completo). Os prescritores devem monitorizar a resposta clínica (controlo de episódios ou controlo de humor) no início do tratamento, ou descontinuar a toma de medicamentos que contenham estrogénio.

Pelo contrário, o valproato não diminui a eficácia dos contraceptivos hormonais.

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 do RCM completo). 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.

Para a indicação de perturbação bipolar se a mulher planeia engravidar, deve ser consultado um especialista experiente no tratamento da perturbação bipolar e o tratamento com valproato deve ser descontinuado e se necessário substituído por uma alternativa terapêutica antes da conceção e antes da interrupção da contraceção.

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 do RCM completo).

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.

Fertilidade, gravidez e aleitamento

O valproato de sódio é o medicamento de eleição para o tratamento de doentes com certos tipos de epilepsia tal como a epilepsia generalizada com ou sem mioclonia e/ou fotossensibilidade. Na epilepsia parcial o valproato de sódio só deverá ser utilizado em caso de resistência a outros medicamentos.

O valproato é contraindicado no tratamento da perturbação bipolar durante a gravidez.

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 do RCM completo).

Gravidez:

Risco de Exposição na Gravidez relacionado com o valproato

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.

Foi demonstrada a existência de efeitos teratogénicos nos animais (ratinho, rato e coelho).

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.

Alterações no 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 antiepiléticos. 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).

Mulheres em idade fértil

Medicamentos que contêm estrogénio

Os medicamentos que contêm estrogénio, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrogénio, podem aumentar a clearance do valproato o que pode resultar numa diminuição da concentração sérica do mesmo e potencial diminuição da sua eficácia (ver secção 4.4 e 4.5 do RCM completo).

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 do RCM completo). 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.

Para a indicação da perturbação bipolar se a mulher planeia engravidar, deve ser consultado um especialista experiente em tratamento da perturbação bipolar e o tratamento com valproato deve ser descontinuado e se necessário substituído por uma alternativa terapêutica antes da concepção e antes da interrupção da contraceção.

Mulher grávida

O valproato para o tratamento da perturbação bipolar está contraindicado para utilização durante a gravidez. 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 do RCM completo).

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 epilético 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 cuidadosa consideração das terapêuticas alternativas, em circunstâncias excepcionais 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 do RCM completo).

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. Esta síndrome hemorrágica está relacionado com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ ou diminuição de outros factores de coagulação. Afibrinogenemia também tem sido reportada e pode ser fatal. No entanto, esta síndrome deve ser diferenciada 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 do RCM completo).

A decisão passa por se interromper a amamentação ou descontinuar/ abster-se da terapêutica com Depakine Chrono 500 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 do RCM completo). A administração de valproato também pode comprometer a fertilidade nos homens (ver

secção 4.8 do RCM completo). Foram reportados casos que indicam que as disfunções da fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Efeitos indesejáveis

É utilizada a convenção MedDRA sobre frequência:

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 calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: anemia, trombocitopenia (ver secção 4.4 do RCM completo)

Pouco frequentes: pancitopenia, leucopenia

Raros: insuficiência medular, incluindo aplasia células vermelhas puras. agranulocitose, anemia macrocítica, macrocitose.

Exames complementares de diagnóstico:

Raros: diminuição dos fatores de coagulação (pelo menos um), testes de coagulação anormais (como prolongamento do tempo de protrombina, prolongamento do tempo de trombolastina parcial, prolongamento do tempo de trombina, prolongamento da RNI) (ver secções 4.4 e 4.6 do RCM completo), deficiência de biotina / deficiência de biotinidase.

Uma vez que o valproato é excretado maioritariamente através do rim na forma de corpos cetónicos, o teste de excreção de corpos cetónicos pode vir a dar um resultado falso positivo em doentes diabéticos.

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: tremor

Frequentes: distúrbios extrapiramidais, estupor, sonolência, convulsões*, perda de memória, dores de cabeça, nistagmo, tonturas (para a injeção intravenosa, as tonturas podem ocorrer dentro de alguns minutos e são geralmente resolvidas espontaneamente em alguns minutos).

Pouco frequentes: coma*, encefalopatia*, letargia* (ver em baixo), parkinsonismo reversível, ataxia, parestesia

Pouco frequentes: convulsões agravadas (ver secção 4.4 do RCM completo)

Raros: demência reversível associada com atrofia cerebral reversível, distúrbios cognitivos.

Desconhecidos: sedação

* Estupor e letargia levando a coma transitório/ encefalopatia durante o tratamento com valproato de sódio; foram casos isolados ou associados a um aumento da ocorrência de convulsões durante a terapêutica, regredindo com a interrupção do tratamento ou com a diminuição da dose. Estes casos surgiram mais frequentemente durante a politerapia (em particular com o fenobarbital ou topiramato) ou com o aumento brusco da dose de valproato de sódio.

Afeções oculares:

Raros: diplopia

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequentes: hiponatremia, aumento de peso*

* O aumento de peso deve ser monitorizado cuidadosamente uma vez que constitui um fator de risco para a síndrome do ovário poliquístico (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo)

Raros: hiperamonemia* (ver secção 4.4 do RCM completo), obesidade

* A ocorrência de casos de hiperamonemia moderados e isolados, sem alterações dos testes das funções hepáticas não devem ser motivo de descontinuação do tratamento. Também foi notificada hiperamonemia associada a sintomas neurológicos. Nestes casos, devem ser consideradas investigações adicionais.

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Estado confusional, alucinações, agressão*, agitação*, distúrbios na atenção*

Raros: comportamento anormal*, hiperatividade psicomotora*, perturbações na aprendizagem*

* Estes efeitos secundários são observados principalmente na população pediátrica.

Afeção do ouvido e do labirinto:

Frequentes: perda de audição

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: derrame pleural

Vasculopatias:

Frequentes: hemorragia (ver secções 4.4 e 4.6 do RCM completo)

Pouco frequentes: vasculites

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: náuseas*

Frequentes: vómitos, patologias da gengiva (principalmente hiperplasia gengival), dor no estômago, dor abdominal superior, diarreia ocorreram frequentemente em doentes no início do tratamento, e desaparecem alguns dias após a descontinuação do tratamento.

* Também observado alguns minutos após injeção intravenosa com resolução espontânea após alguns minutos.

Pouco frequentes: pancreatite, por vezes fatal (ver secção 4.4 do RCM completo).

Afeções hepatobiliares:

Frequentes: lesão hepática (ver secção 4.4 do RCM completo).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: hipersensibilidade, alopecia transitória e/ou dose dependente, alterações nas unhas e leito ungueal

Pouco frequentes: angioedema, erupção, alterações do cabelo (tais como textura anormal, alteração da cor, crescimento anormal)

Raros: necrólise tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome DRESS),

Doenças endócrinas

Pouco frequentes: síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, alopecia com padrão masculino, e ou aumento dos androgénios).

Raros: hipotiroidismo (ver secção 4.6 do RCM completo)

Doenças renais e urinárias:

Frequentes: incontinência urinária

Raros: enurese, nefrite tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversível, no entanto o modo de ação é ainda desconhecido.

Pouco frequentes: falência renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Frequentes: dismenorreia.

Pouco frequentes: amenorreia

Raros: infertilidade masculina, ovários poliquísticos

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Pouco frequentes: hipotermia, edema periférico não grave.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em doentes que fazem terapia com depakine há muito tempo. Desconhece-se o mecanismo através do qual o depakine afeta o metabolismo do osso.

Raros: lúpus sistémico eritematoso (ver secção 4.4 do RCM completo), rabdomiólise (ver secção 4.4 do RCM completo).

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)

Raros: síndrome mielodisplásica

Malformações congénitas e alterações no desenvolvimento (ver secção 4.4 do RCM completo e secção 4.6 do RCM completo).

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

Data da revisão do texto: Junho de 2019

Medicamento Sujeito a Receita Médica
Regime de Participação 90%
Para mais informações deverá contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM 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 do RCM completo.

Nome do medicamento

Depakine Chronosphere 50 mg, granulado de libertação modificada
Depakine Chronosphere 100 mg granulado de libertação modificada
Depakine Chronosphere 250 mg granulado de libertação modificada
Depakine Chronosphere 500 mg granulado de libertação modificada
Depakine Chronosphere 750 mg granulado de libertação modificada
Depakine Chronosphere 1000 mg granulado de libertação modificada

Composição Qualitativa e Quantitativa

Depakine Chronosphere 50 mg, granulado de libertação modificada
Cada saqueta de 152 mg de granulado de libertação modificada contém:
Valproato de sódio.....33,33 mg
Ácido valpróico..... 14,51 mg
Equivalente a 50 mg de valproato de sódio Ph. Eur, como substâncias ativas.
Excipiente(s) com efeito conhecido:
Sódio – 4,152 mg (0,18 mmol) por saqueta

Depakine Chronosphere 100 mg, granulado de libertação modificada
Cada saqueta de 303 mg de granulado de libertação modificada contém:
Valproato de sódio.....66,66 mg
Ácido valpróico..... 29,03 mg
Equivalente a 100 mg de valproato de sódio Ph. Eur, como substâncias ativas.
Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sódio – 8,304 mg (0,36 mmol) por saqueta

Depakine Chronosphere 250 mg, granulado de libertação modificada
Cada saqueta de 758 mg de granulado de libertação modificada contém:
Valproato de sódio.....166,76 mg
Ácido valpróico.....72,61 mg
Equivalente a 250 mg de valproato de sódio Ph. Eur, como substâncias ativas.
Excipiente(s) com efeito conhecido:
Sódio – 20,76 mg (0,90 mmol) por saqueta

Depakine Chronosphere 500 mg, granulado de libertação modificada
Cada saqueta de 1515 mg de granulado de libertação modificada contém:
Valproato de sódio.....333,30 mg
Ácido valpróico..... 145,14 mg

Equivalente a 500 mg de valproato de sódio Ph. Eur, como substâncias ativas.
Excipiente(s) com efeito conhecido:
Sódio – 41,52 mg (1,8 mmol) por saqueta

Depakine Chronosphere 750 mg, granulado de libertação modificada
Cada saqueta de 2273 mg de granulado de libertação modificada contém:
Valproato de sódio.....500,06 mg
Ácido valpróico.....217,75 mg
Equivalente a 750 mg de valproato de sódio Ph. Eur, como substâncias ativas.
Excipiente(s) com efeito conhecido:
Sódio – 62,28 mg (2,7 mmol) por saqueta

Depakine Chronosphere 1000 mg, granulado de libertação modificada
Cada saqueta de 3030 mg de granulado de libertação modificada contém:
Valproato de sódio.....666,60 mg
Ácido valpróico.....290,27 mg
Equivalente a 1000 mg de valproato de sódio Ph. Eur, como substâncias ativas.
Excipiente(s) com efeito conhecido:
Sódio – 83,04 mg (3,6 mmol) por saqueta

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1 do RCM completo.

Forma Farmacêutica

Granulado de libertação modificada.

Depakine Chronosphere apresenta-se sob a forma de microgrânulos cerosos de cor esbranquiçada a ligeiramente amarelada.

Indicações terapêuticas

Tratamento das crises epiléticas generalizadas ou parciais:

- Generalizadas primárias: convulsivas (clónicas, tónicas, tónico-clónicas, mioclónicas) e não convulsivas ou ausências;

- Parciais: simples ou complexas;
- Parciais secundariamente generalizadas.

Tratamento das formas mistas e epilepsias generalizadas idiopáticas e/ou sintomáticas (West e Lennox-Gastaut).

Tratamento de episódio maníaco associado a perturbações bipolares, quando o lítio está contraindicado ou não é tolerado. A continuação do tratamento após a ocorrência de episódios maníacos, pode ser considerada em doentes que responderam ao valproato na mania aguda.

Posologia e modo de administração

Depakine deve ser administrado segundo critério médico.

Depakine Chronosphere, granulado de libertação modificada é uma forma farmacêutica particularmente adaptada a crianças (quando estas já são capazes de engolir alimentos moles) e adultos com dificuldades de deglutição.

Devido ao teor de princípio ativo, as saquetas de 50 e 100 mg estão reservadas a crianças.

Depakine Chronosphere é uma formulação de libertação controlada de Depakine que reduz o pico de concentração e assegura uma concentração plasmática mais regular ao longo do dia.

Depakine Chronosphere pode ser administrado uma ou duas vezes por dia.

Em doentes adequadamente controlados, as formulações de Depakine Chronosphere são substituíveis por outras formulações de Depakine convencionais ou de libertação prolongada, com uma dose diária equivalente.

A posologia diária deve ser estabelecida em função da idade e do peso do doente; no entanto deve ter-se em conta a grande suscetibilidade individual observada com o valproato.

Não está estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentração sérica e efeito terapêutico. A posologia ótima será determinada essencialmente em relação à resposta clínica obtida. A determinação dos níveis plasmáticos de ácido valpróico pode ser considerada como complemento da vigilância clínica se o controlo das crises não for satisfatório, ou quando houver suspeitas da existência de efeitos indesejáveis. As concentrações séricas consideradas como terapêuticas estão normalmente compreendidas entre 40 e 100 mg/L (300-700 micromol/L).

Tendo em vista o processo de libertação sustentada e a natureza dos excipientes na formulação, a matriz inerte não é absorvida no trato digestivo; é eliminada nas fezes após a libertação das substâncias ativas.

Início do tratamento com Depakine Chronosphere (via oral):

- Em doentes que não estejam a tomar outro antiepilético, a dose deve ser aumentada através de níveis de doses sucessivos com intervalos de 2 a 3 dias, de modo que a posologia eficaz seja atingida ao fim de uma semana.
- Em doentes que estejam a receber tratamento prévio com outros antiepiléticos, a substituição com Depakine Chronosphere deve ser feita de forma progressiva, sendo a dose ótima atingida em cerca de 2 semanas e as terapêuticas associadas reduzidas progressivamente até à sua total interrupção.

- A associação com outro antiepilético, se necessária, deve ser feita de forma progressiva (ver secção 4.5 do RCM completo).

Administração do Depakine Chronosphere via oral: considerações práticas

Posologia

A posologia inicial diária será habitualmente de 10 a 15 mg/kg, sendo progressivamente aumentada até à obtenção da posologia eficaz (ver secção 4.2 "Início do tratamento com Depakine Chronosphere (via oral)" do RCM completo). Esta situa-se geralmente entre 20 e 30 mg/kg.

No entanto, quando o controlo das crises não é obtido com estas doses, a dose pode ser aumentada de forma adequada; deve ser efetuada uma vigilância atenta aquando da administração de doses diárias superiores a 50 mg/kg (ver secção 4.4 do RCM completo).

- População pediátrica

- Na criança, a posologia usual é da ordem de 30 mg/kg por dia.

- No tratamento da epilepsia

De todas as formas farmacêuticas orais disponíveis, as mais apropriadas para a administração a crianças com menos de 11 anos de idade são o xarope, solução oral e grânulos.

- No adulto, as posologias usuais situam-se entre 20 e 30 mg/kg por dia.

- No idoso, apesar de se observarem modificações dos parâmetros farmacocinéticos do Depakine Chronosphere, estas têm um significado clínico limitado, devendo a dose ser estabelecida em função da resposta clínica (controlo das crises).

Tratamento de episódios maníacos associados a perturbações bipolares:

Em adultos:

A dose diária deverá ser estabelecida e controlada individualmente pelo médico.

A dose diária inicial recomendada é de 750 mg. Adicionalmente, nos ensaios clínicos, uma dose inicial de 20 mg de valproato/kg de peso corporal também demonstrou um perfil de segurança aceitável. As formulações de libertação prolongada podem ser tomadas uma ou duas vezes ao dia. A dose deve ser aumentada tão rapidamente quanto possível, de forma a atingir a dose terapêutica mais baixa que produza o efeito clínico desejado. A dose diária deve ser ajustada à resposta clínica, de forma a estabelecer a dose mínima eficaz para cada doente individualmente.

A dose média diária varia, habitualmente, entre 1000 a 2000 mg de valproato. Doentes tratados com doses superiores a 45 mg/kg de peso corporal/dia devem ser monitorizados cuidadosamente.

A continuação do tratamento dos episódios maníacos na doença bipolar deve ser adaptada individualmente usando a dose mínima eficaz.

Crianças e adolescentes:

A segurança e a eficácia de Depakine no tratamento de episódios maníacos associados à perturbação bipolar não foram avaliadas em doentes com idade inferior a 18 anos.

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 ou perturbação bipolar. 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 do RCM completo).

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 do RCM completo).

Modo de administração:

Depakine Chronosphere, grânulos esféricos, é insípido e deve ser administrado preferencialmente dispersando o granulado em alimentos moles ou bebidas frias ou à temperatura ambiente (iogurte, sumo de laranja, compota, queijo fresco, etc.). Pode também ser administrado diretamente na boca e deglutido com uma bebida fria.

Depakine Chronosphere não deve ser administrado com alimentos ou bebidas mornas ou quentes (sopa, café, chá, etc.).

Depakine Chronosphere não deve ser administrado nos biberões dos bebés, dado que pode obstruir a tetina.

Quando administrado com líquidos, deve enxaguar-se o copo com um pequeno volume de água, dado que alguns grânulos podem ficar agarrados ao vidro.

A mistura deve ser deglutida imediatamente e não deve ser mastigada. Não deve ser armazenada para consumo posterior.

Contra-indicações

Depakine Chronosphere está contra-indicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM completo;
- Hepatite aguda ou crónica;
- Antecedentes pessoais ou familiares de hepatite grave, nomeadamente medicamentosa;
- Porfíria hepática;
- Valproato é contra-indicado em doentes que tenham 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 do RCM completo);
- Doentes com distúrbios do ciclo da ureia (ver secção 4.4 do RCM completo).

Tratamento da epilepsia

- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

Tratamento da perturbação bipolar

- na gravidez (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

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 do RCM completo).

Depakine Chronosphere está contraindicado nas seguintes situações:

Tratamento de epilepsia

- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.3 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

Tratamento da perturbação bipolar

- na gravidez (ver secções 4.3 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

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, ou perturbações bipolares.

- 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 prescriptor 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 prescriptor 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 prescriptor 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 amenorreia deverá seguir todo o aconselhamento sobre contraceção eficaz.

Medicamentos que contêm estrogénio:

O uso concomitante com medicamentos que contêm estrogénio, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrogénio, pode potencialmente resultar numa diminuição da eficácia do valproato (ver secção 4.5 do RCM completo). Os prescritores devem monitorizar a resposta clínica (controlo de episódios ou controlo de humor) no início do tratamento, ou descontinuar a toma de medicamentos que contenham estrogénio.

Pelo contrário, o valproato não diminui a eficácia dos contraceptivos hormonais.

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 do RCM completo). 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.

Para a indicação de perturbação bipolar se a mulher planeia engravidar, deve ser consultado um especialista experiente no tratamento da perturbação bipolar e o tratamento com valproato deve ser descontinuado e se necessário substituído por uma alternativa terapêutica antes da conceção e antes da interrupção da contraceção.

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 do RCM completo).

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.

Fertilidade, gravidez e aleitamento

O valproato de sódio é o medicamento de eleição para o tratamento de doentes com certos tipos de epilepsia tal como a epilepsia generalizada com ou sem mioclonia e/ou fotossensibilidade. Na epilepsia parcial o valproato de sódio só deverá ser utilizado em caso de resistência a outros medicamentos.

O valproato é contraindicado no tratamento da perturbação bipolar durante a gravidez.

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 do RCM completo).

Gravidez:

Risco de Exposição na Gravidez relacionado com o valproato

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.

Foi demonstrada a existência de efeitos teratogénicos nos animais (ratinho, rato e coelho).

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.

Alterações no 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 antiepiléticos. 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 déficit de atenção/ hiperactividade (TDAH).

Mulheres em idade fértil

Medicamentos que contêm estrogénio

Os medicamentos que contêm estrogénio, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrogénio, podem aumentar a clearance do valproato o que pode resultar numa diminuição da concentração sérica do mesmo e potencial diminuição da sua eficácia (ver secção 4.4 e 4.5 do RCM completo).

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 do RCM completo). 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.

Para a indicação da perturbação bipolar se a mulher planeia engravidar, deve ser consultado um especialista experiente em tratamento da perturbação bipolar e o tratamento com valproato deve ser descontinuado e se necessário substituído por uma alternativa terapêutica antes da concepção e antes da interrupção da contraceção.

Mulher grávida

O valproato para o tratamento da perturbação bipolar está contraindicado para utilização durante a gravidez. 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 do RCM completo).

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 excepcionais 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 do RCM completo).

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. Esta síndrome hemorrágica está relacionado com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ ou diminuição de outros factores de coagulação. Afibrinogenemia também tem sido reportada e pode ser fatal. No entanto, esta síndrome deve ser diferenciada 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 hipotiroidismo 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 do RCM completo).

A decisão passa por se interromper a amamentação ou descontinuar/ abster-se da terapêutica com Depakine Chrono 300 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 do RCM completo). A administração de valproato também pode comprometer a fertilidade nos homens (ver secção 4.8 do RCM completo). Foram reportados casos que indicam que as disfunções da fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Efeitos indesejáveis

É utilizada a convenção MedDRA sobre frequência:

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 calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: anemia, trombocitopenia (ver secção 4.4 do RCM completo)

Pouco frequentes: pancitopenia, leucopenia

Raros: insuficiência medular, incluindo aplasia células vermelhas puras. agranulocitose, anemia macrocítica, macrocitose.

Exames complementares de diagnóstico:

Raros: diminuição dos fatores de coagulação (pelo menos um), testes de coagulação anormais (como prolongamento do tempo de protrombina, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial, prolongamento do tempo de trombina, prolongamento da RNI) (ver secções 4.4 e 4.6 do RCM completo), deficiência de biotina / deficiência de biotinidase.

Uma vez que o valproato é excretado maioritariamente através do rim na forma de corpos cetónicos, o teste de excreção de corpos cetónicos pode vir a dar um resultado falso positivo em doentes diabéticos.

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: tremor

Frequentes: distúrbios extrapiramidais, estupor, sonolência, convulsões*, perda de memória, dores de cabeça, nistagmo, tonturas (para a injeção intravenosa, as tonturas podem ocorrer dentro de alguns minutos e são geralmente resolvidas espontaneamente em alguns minutos).

Pouco frequentes: coma*, encefalopatia*, letargia* (ver em baixo), parkinsonismo reversível, ataxia, parestesia

Pouco frequentes: convulsões agravadas (ver secção 4.4 do RCM completo)

Raros: demência reversível associada com atrofia cerebral reversível, distúrbios cognitivos.

Desconhecidos: sedação

* Estupor e letargia levando a coma transitório/ encefalopatia durante o tratamento com valproato de sódio; foram casos isolados ou associados a um aumento da ocorrência de convulsões durante a terapêutica, regredindo com a interrupção do tratamento ou com a diminuição da dose. Estes casos surgiram mais frequentemente durante a politerapia (em particular com o fenobarbital ou topiramato) ou com o aumento brusco da dose de valproato de sódio.

Afeções oculares:

Raros: diplopia

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequentes: hiponatremia, aumento de peso*

* O aumento de peso deve ser monitorizado cuidadosamente uma vez que constitui um fator de risco para a síndrome do ovário poliquístico (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo)

Raros: hiperamonemia* (ver secção 4.4 do RCM completo), obesidade

* A ocorrência de casos de hiperamonemia moderados e isolados, sem alterações dos testes das funções hepáticas não devem ser motivo de descontinuação do tratamento. Também foi notificada hiperamonemia associada a sintomas neurológicos. Nestes casos, devem ser consideradas investigações adicionais.

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Estado confusional, alucinações, agressão*, agitação*, distúrbios na atenção*

Raros: comportamento anormal*, hiperatividade psicomotora*, perturbações na aprendizagem*

* Estes efeitos secundários são observados principalmente na população pediátrica.

Afeção do ouvido e do labirinto:

Frequentes: perda de audição

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: derrame pleural

Vasculopatias:

Frequentes: hemorragia (ver secções 4.4 e 4.6 do RCM completo)

Pouco frequentes: vasculites

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: náuseas*

Frequentes: vômitos, patologias da gengiva (principalmente hiperplasia gengival), dor no estômago, dor abdominal superior, diarreia ocorreram frequentemente em doentes no início do tratamento, e desaparecem alguns dias após a descontinuação do tratamento.

* Também observado alguns minutos após injeção intravenosa com resolução espontânea após alguns minutos.

Pouco frequentes: pancreatite, por vezes fatal (ver secção 4.4 do RCM completo).

Afeções hepatobiliares:

Frequentes: lesão hepática (ver secção 4.4 do RCM completo).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: hipersensibilidade, alopecia transitória e/ou dose dependente, alterações nas unhas e leito ungueal

Pouco frequentes: angioedema, erupção, alterações do cabelo (tais como textura anormal, alteração da cor, crescimento anormal)

Raros: necrólise tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome DRESS),

Doenças endócrinas

Pouco frequentes: síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, alopecia com padrão masculino, e ou aumento dos androgénios).

Raros: hipotireoidismo (ver secção 4.6 do RCM completo)

Doenças renais e urinárias:

Frequentes: incontinência urinária

Raros: enurese, nefrite tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversível, no entanto o modo de ação é ainda desconhecido.

Pouco frequentes: falência renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Frequentes: dismenorrea.

Pouco frequentes: amenorrea

Raros: infertilidade masculina, ovários poliquísticos

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Pouco frequentes: hipotermia, edema periférico não grave.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em doentes que fazem terapia com depakine há muito tempo. Desconhece-se o mecanismo através do qual o depakine afeta o metabolismo do osso.

Raros: lúpus sistémico eritematoso (ver secção 4.4 do RCM completo), rabdomiólise (ver secção 4.4 do RCM completo).

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)

Raros: síndrome mielodisplásica

Malformações congénitas e alterações no desenvolvimento (ver secção 4.4 do RCM completo e secção 4.6 do RCM completo).

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

Data da revisão do texto: Junho de 2019

Medicamento Sujeito a Receita Médica
Regime de Participação 90%
Para mais informações deverá contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM 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 do RCM completo.

Nome do medicamento

Depakine 400 mg/4 ml pó e solvente para solução injetável

Composição Qualitativa e Quantitativa

4,0 ml de solução injetável reconstituída contém 400 mg de valproato de sódio, como substância ativa.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sódio – 0,6025 mmol (13,84 mg) por 1 ml de solução injetável.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1 do RCM completo.

Forma Farmacêutica

Pó e solvente para solução injetável.

O pó apresenta-se sobre a forma de uma massa liofilizada intacta ou fragmentada, praticamente branca.

Indicações terapêuticas

Depakine intravenoso está indicado em doentes nos quais a terapêutica oral não é temporariamente possível:

Tratamento das epilepsias generalizadas ou parciais, associadas a crises do tipo:

- Ausência;
- Mioclónica;
- Tonicoclónica;
- Atónica;
- Mista,

bem como, no quadro das epilepsias parciais:

- Crises de sintomatologia simples ou complexa;
- Crises secundariamente generalizadas;
- Síndromes específicas (West, Lennox-Gastaut).

Posologia e modo de administração

Depakine deve ser administrado segundo critério médico.

A posologia diária deve ser estabelecida em função da idade e do peso do doente; no entanto deve ter-se em conta a grande suscetibilidade individual observada com o valproato.

Não está estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentração sérica e efeito terapêutico. A posologia ótima será determinada essencialmente em relação à resposta clínica obtida. A determinação dos níveis séricos de ácido valproico pode ser considerada como complemento da vigilância clínica se o controlo das crises não for satisfatório, ou quando houver suspeitas da existência de efeitos indesejáveis. As concentrações séricas consideradas como terapêuticas estão normalmente compreendidas entre 40 e 100 mg/L (300-700 micromol/L) de valproato de sódio. Tendo em vista o processo de libertação sustentada e a natureza dos excipientes na formulação, a matriz inerte não é absorvida no trato digestivo; é eliminada nas fezes após a libertação das substâncias ativas.

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 ou perturbação bipolar. 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 do RCM completo).

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 do RCM completo).

Administração de Depakine por via intravenosa:

Os doentes que estejam a ser tratados de forma satisfatória com Depakine oral, podem continuar a fazer a sua dose normal através de uma perfusão contínua ou repetida; como exemplo, um doente estabilizado com 25 mg/kg administrado diariamente deve continuar com uma perfusão de 1 mg/kg/hora.

A outros doentes pode ser inicialmente administrada uma injeção intravenosa lenta (durante 3 minutos), normalmente 15 mg/kg, seguida de uma infusão a uma perfusão de 1-2 mg/kg/hora, e ajustada de acordo com a resposta clínica.

A continuação da terapêutica utilizando a via oral deve ser considerada logo que possível, com a dose normalmente recomendada.

Contra-indicações

Depakine está contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM completo;
- Hepatite aguda ou crónica;
- Antecedentes pessoais ou familiares de hepatite grave, nomeadamente medicamentosa;
- Porfíria hepática;
- Valproato é contraindicado em doentes que tenham 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 do RCM completo);
- Doentes com distúrbios do ciclo da ureia (ver secção 4.4 do RCM completo).

Tratamento da epilepsia

- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

Tratamento da perturbação bipolar

- na gravidez (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

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 do RCM completo).

Depakine está contraindicado nas seguintes situações:

Tratamento de epilepsia

- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.3 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

Tratamento da perturbação bipolar

- na gravidez (ver secções 4.3 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

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, ou perturbações bipolares.

• 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 amenorreia deverá seguir todo o aconselhamento sobre contraceção eficaz.

Medicamentos que contêm estrogénio:

O uso concomitante com medicamentos que contêm estrogénio, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrogénio, pode potencialmente resultar numa diminuição da eficácia do valproato (ver secção 4.5 do RCM completo). Os prescritores devem monitorizar a resposta clínica (controlo de episódios ou controlo de humor) no início do tratamento, ou descontinuar a toma de medicamentos que contenham estrogénio.

Pelo contrário, o valproato não diminui a eficácia dos contraceptivos hormonais.

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 concepção e antes da interrupção da contraceção (ver secção 4.6 do RCM completo). 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.

Para a indicação de perturbação bipolar se a mulher planeia engravidar, deve ser consultado um especialista experiente no tratamento da perturbação bipolar e o tratamento com valproato deve ser descontinuado e se necessário substituído por uma alternativa terapêutica antes da concepção e antes da interrupção da contraceção.

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 do RCM completo).

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.

Fertilidade, gravidez e aleitamento

O valproato de sódio é o medicamento de eleição para o tratamento de doentes com certos tipos de epilepsia tal como a epilepsia generalizada com ou sem mioclonia e/ou

fotossensibilidade. Na epilepsia parcial o valproato de sódio só deverá ser utilizado em caso de resistência a outros medicamentos.

O valproato é contraindicado no tratamento da perturbação bipolar durante a gravidez.
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 do RCM completo).

Gravidez:

Risco de Exposição na Gravidez relacionado com o valproato

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.

Foi demonstrada a existência de efeitos teratogénicos nos animais (ratinho, rato e coelho).

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.

Alterações no 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 déficit de atenção/ hiperactividade (TDAH).

Mulheres em idade fértil

Medicamentos que contêm estrogénio

Os medicamentos que contêm estrogénio, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrogénio, podem aumentar a clearance do valproato o que pode resultar numa diminuição da concentração sérica do mesmo e potencial diminuição da sua eficácia (ver secção 4.4 e 4.5 do RCM completo).

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 do RCM completo). 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.

Para a indicação da perturbação bipolar se a mulher planeia engravidar, deve ser consultado um especialista experiente em tratamento da perturbação bipolar e o tratamento com valproato deve ser descontinuado e se necessário substituído por uma alternativa terapêutica antes da concepção e antes da interrupção da contraceção.

Mulher grávida

O valproato para o tratamento da perturbação bipolar está contraindicado para utilização durante a gravidez. 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 do RCM completo).

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 excepcionais 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 do RCM completo).

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. Esta síndrome hemorrágica está relacionado com trombocitopenia, hipofibrinogénia e/ ou diminuição de outros factores de coagulação. Afibrinogenemia também tem sido reportada e pode ser fatal. No entanto, esta síndrome deve ser diferenciada 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 hipotiroidismo 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 do RCM completo).

A decisão passa por se interromper a amamentação ou descontinuar/ abster-se da terapêutica com Depakine Chrono 300 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 do RCM completo). A administração de valproato também pode comprometer a fertilidade nos homens (ver secção 4.8 do RCM completo). Foram reportados casos que indicam que as disfunções da fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Efeitos indesejáveis

É utilizada a convenção MedDRA sobre frequência:

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 calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: anemia, trombocitopenia (ver secção 4.4 do RCM completo)

Pouco frequentes: pancitopenia, leucopenia

Raros: insuficiência medular, incluindo aplasia células vermelhas puras. agranulocitose, anemia macrocítica, macrocitose.

Exames complementares de diagnóstico:

Raros: diminuição dos fatores de coagulação (pelo menos um), testes de coagulação anormais (como prolongamento do tempo de protrombina, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial, prolongamento do tempo de trombina, prolongamento da RNI) (ver secções 4.4 e 4.6 do RCM completo), deficiência de biotina / deficiência de biotinidase.

Uma vez que o valproato é excretado maioritariamente através do rim na forma de corpos cetónicos, o teste de excreção de corpos cetónicos pode vir a dar um resultado falso positivo em doentes diabéticos.

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: tremor

Frequentes: distúrbios extrapiramidais, estupor, sonolência, convulsões*, perda de memória, dores de cabeça, nistagmo, tonturas (para a injeção intravenosa, as tonturas podem ocorrer dentro de alguns minutos e são geralmente resolvidas espontaneamente em alguns minutos).

Pouco frequentes: coma*, encefalopatia*, letargia* (ver em baixo), parkinsonismo reversível, ataxia, parestesia

Pouco frequentes: convulsões agravadas (ver secção 4.4 do RCM completo)

Raros: demência reversível associada com atrofia cerebral reversível, distúrbios cognitivos.

Desconhecidos: sedação

* Estupor e letargia levando a coma transitório/ encefalopatia durante o tratamento com valproato de sódio; foram casos isolados ou associados a um aumento da ocorrência de convulsões durante a terapêutica, regredindo com a interrupção do tratamento ou com a

diminuição da dose. Estes casos surgiram mais frequentemente durante a politerapia (em particular com o fenobarbital ou topiramato) ou com o aumento brusco da dose de valproato de sódio.

Afeções oculares:

Raros: diplopia

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequentes: hiponatremia, aumento de peso*

* O aumento de peso deve ser monitorizado cuidadosamente uma vez que constitui um fator de risco para a síndrome do ovário poliquístico (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo)

Raros: hiperamonemia* (ver secção 4.4 do RCM completo), obesidade

* A ocorrência de casos de hiperamonemia moderados e isolados, sem alterações dos testes das funções hepáticas não devem ser motivo de descontinuação do tratamento. Também foi notificada hiperamonemia associada a sintomas neurológicos. Nestes casos, devem ser consideradas investigações adicionais.

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Estado confusional, alucinações, agressão*, agitação*, distúrbios na atenção*

Raros: comportamento anormal*, hiperatividade psicomotora*, perturbações na aprendizagem*

* Estes efeitos secundários são observados principalmente na população pediátrica.

Afeção do ouvido e do labirinto:

Frequentes: perda de audição

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: derrame pleural

Vasculopatias:

Frequentes: hemorragia (ver secções 4.4 e 4.6 do RCM completo)

Pouco frequentes: vasculites

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: náuseas*

Frequentes: vómitos, patologias da gengiva (principalmente hiperplasia gengival), dor no estômago, dor abdominal superior, diarreia ocorreram frequentemente em doentes no início do tratamento, e desaparecem alguns dias após a descontinuação do tratamento.

* Também observado alguns minutos após injeção intravenosa com resolução espontânea após alguns minutos.

Pouco frequentes: pancreatite, por vezes fatal (ver secção 4.4 do RCM completo).

Afeções hepatobiliares:

Frequentes: lesão hepática (ver secção 4.4 do RCM completo).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: hipersensibilidade, alopecia transitória e/ou dose dependente, alterações nas unhas e leito ungueal

Pouco frequentes: angioedema, erupção, alterações do cabelo (tais como textura anormal, alteração da cor, crescimento anormal)

Raros: necrólise tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome DRESS),

Doenças endócrinas

Pouco frequentes: síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, alopecia com padrão masculino, e ou aumento dos androgénios).

Raros: hipotiroidismo (ver secção 4.6 do RCM completo)

Doenças renais e urinárias:

Frequentes: incontinência urinária

Raros: enurese, nefrite tubulointerstitial, síndrome de Fanconi reversível, no entanto o modo de ação é ainda desconhecido.

Pouco frequentes: falência renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Frequentes: dismenorreia.

Pouco frequentes: amenorreia

Raros: infertilidade masculina, ovários poliquísticos

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Pouco frequentes: hipotermia, edema periférico não grave.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em doentes que fazem terapia com depakine há muito tempo. Desconhece-se o mecanismo através do qual o depakine afeta o metabolismo do osso.

Raros: lúpus sistémico eritematoso (ver secção 4.4 do RCM completo), rabdomiólise (ver secção 4.4 do RCM completo).

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)

Raros: síndrome mielodisplásica

Malformações congénitas e alterações no desenvolvimento (ver secção 4.4 do RCM completo e secção 4.6 do RCM completo).

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

Data da revisão do texto: Junho de 2019

Medicamento Sujeito a Receita Médica

Regime de Comparticipação 90%

Para mais informações deverá contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM 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 do RCM completo.

Nome do medicamento

Depakine 200 mg/ml solução oral

Composição Qualitativa e Quantitativa

Cada ml de solução oral contém 200 mg de valproato de sódio, como substância ativa.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sódio – 27,7 mg/ml (1,20 mmol)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1 do RCM completo.

Forma Farmacêutica

Solução oral.

Solução límpida, incolor ou ligeiramente amarelada, quase inodora.

Indicações terapêuticas

Tratamento das crises epiléticas generalizadas ou parciais:

- Generalizadas primárias: convulsivas (clónicas, tónicas, tónico-clónicas, mioclónicas) e não convulsivas ou ausências;
- Parciais: simples ou complexas;
- Parciais secundariamente generalizadas.

Tratamento das formas mistas e epilepsias generalizadas idiopáticas e/ou sintomáticas (West e Lennox-Gastaut).

Tratamento de episódio maníaco associado a perturbações bipolares, quando o lítio está contraindicado ou não é tolerado. A continuação do tratamento após a ocorrência de episódios maníacos, pode ser considerada em doentes que responderam ao valproato na mania aguda.

Posologia e modo de administração

Depakine deve ser administrado segundo critério médico.

A posologia diária deve ser estabelecida em função da idade e do peso do doente; no entanto deve ter-se em conta a grande suscetibilidade individual observada com o valproato.

Não está estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentração sérica e efeito terapêutico. A posologia ótima será determinada essencialmente em relação à resposta clínica obtida. A determinação dos níveis séricos pode ser considerada como complemento da vigilância clínica se o controlo das crises não for satisfatório, ou quando houver suspeitas da existência de efeitos indesejáveis. As concentrações séricas consideradas como terapêuticas estão normalmente compreendidas entre 40 e 100 mg/L (300-700 micromol/L) de valproato de sódio.

Tendo em vista o processo de libertação sustentada e a natureza dos excipientes na formulação, a matriz inerte não é absorvida no trato digestivo; é eliminada nas fezes após a libertação das substâncias ativas.

Início do tratamento com Depakine (via oral):

- Em doentes que não estejam a tomar outro antiepilético, o aumento da posologia deve efetuar-se de preferência com doses sucessivas com intervalos de 2 a 3 dias, de modo que a posologia ideal seja atingida ao fim de uma semana.

- Em doentes que estejam a tomar outro antiepilético, Depakine deverá ser introduzido progressivamente até atingir a dose ótima em cerca de 2 semanas, sendo as terapêuticas associadas reduzidas progressivamente até à sua total interrupção.

Se o doente necessitar de uma associação com outro antiepilético, este deve ser introduzido progressivamente (ver secção 4.5 do RCM completo).

Na prática: administração do Depakine via oral

Posologia

A posologia inicial diária será habitualmente de 10 a 15 mg/kg, depois será progressivamente aumentada até à obtenção da posologia ideal (ver secção 4.2 “Início do tratamento com Depakine (via oral)” do RCM completo). Esta situa-se geralmente entre 20 e 30 mg/kg.

No entanto, quando o controlo das crises não é obtido com estas doses, o aumento posológico deve ser continuado; deve ser efetuada uma vigilância atenta aquando da administração de doses diárias superiores a 50 mg/kg (ver secção 4.4 do RCM completo).

- No adulto, as posologias usuais situam-se entre 20 e 30 mg/kg por dia.

- No idoso, observaram-se modificações dos parâmetros farmacocinéticos, mas não foram consideradas clinicamente significativas; a posologia será então estabelecida em função da resposta clínica (controlo das crises).

- População pediátrica

Na criança, a posologia usual é da ordem de 30 mg/kg por dia.

No tratamento da epilepsia: de todas as formas farmacêuticas orais disponíveis, as mais apropriadas para a administração a crianças com menos de 11 anos de idade são o xarope, solução oral e grânulos.

No idoso, apesar de se observarem modificações dos parâmetros farmacocinéticos, não foram consideradas clinicamente significativas, devendo a dose ser estabelecida em função da resposta clínica (controlo das crises).

Tratamento de episódios maníacos associados a perturbações bipolares:

Em adultos:

A dose diária deve ser estabelecida e controlada individualmente pelo médico.

A dose diária inicial recomendada é de 750 mg. Adicionalmente, nos ensaios clínicos, uma dose inicial de 20 mg de valproato/kg de peso corporal também demonstrou um perfil de segurança aceitável. As formulações de libertação prolongada podem ser tomadas uma ou duas vezes ao dia. A dose deve ser aumentada tão rapidamente quanto possível, de forma a atingir a dose terapêutica mais baixa que produza o efeito clínico desejado. A dose diária deve ser ajustada à resposta clínica, de forma a estabelecer a dose mínima eficaz para cada doente individualmente.

A dose média diária varia, habitualmente, entre 1000 a 2000 mg de valproato. Doentes tratados com doses diárias superiores a 45 mg/kg de peso corporal/dia devem ser monitorizados cuidadosamente.

A continuação do tratamento dos episódios maníacos na doença bipolar deve ser adaptada individualmente usando a dose mínima eficaz.

Crianças e adolescentes:

A segurança e a eficácia de depakine no tratamento de episódios maníacos associados à perturbação bipolar não foram avaliadas em doentes com idade inferior a 18 anos.

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 ou perturbação bipolar. 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 do RCM completo).

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 do RCM completo).

Modo de administração:

Administração via oral.

A solução pode ser administrada em duas tomas diárias.

Contra-indicações

Depakine está contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM completo;
- Hepatite aguda ou crónica;
- Antecedentes pessoais ou familiares de hepatite grave, nomeadamente medicamentosa;
- Porfíria hepática;
- Valproato é contraindicado em doentes que tenham 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 do RCM completo);
- Doentes com distúrbios do ciclo da ureia (ver secção 4.4 do RCM completo).

Tratamento da epilepsia

- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

Tratamento da perturbação bipolar

- na gravidez (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

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 do RCM completo).

Depakine está contraindicado nas seguintes situações:

Tratamento de epilepsia

- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.3 e 4.6 do RCM completo).

- 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 do RCM completo).

Tratamento da perturbação bipolar

- na gravidez (ver secções 4.3 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

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, ou perturbações bipolares.
- 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 amenorreia deverá seguir todo o aconselhamento sobre contraceção eficaz.

Medicamentos que contêm estrogénio:

O uso concomitante com medicamentos que contêm estrogénio, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrogénio, pode potencialmente resultar numa diminuição da eficácia do valproato (ver secção 4.5 do RCM completo). Os prescritores devem monitorizar a resposta clínica (controlo de episódios ou controlo de humor) no

início do tratamento, ou descontinuar a toma de medicamentos que contenham estrogénio.

Pelo contrário, o valproato não diminui a eficácia dos contraceptivos hormonais.

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 do RCM completo). 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.

Para a indicação de perturbação bipolar se a mulher planeia engravidar, deve ser consultado um especialista experiente no tratamento da perturbação bipolar e o tratamento com valproato deve ser descontinuado e se necessário substituído por uma alternativa terapêutica antes da conceção e antes da interrupção da contraceção.

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 do RCM completo).

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.

Fertilidade, gravidez e aleitamento

O valproato de sódio é o medicamento de eleição para o tratamento de doentes com certos tipos de epilepsia tal como a epilepsia generalizada com ou sem mioclonia e/ou fotossensibilidade. Na epilepsia parcial o valproato de sódio só deverá ser utilizado em caso de resistência a outros medicamentos.

O valproato é contraindicado no tratamento da perturbação bipolar durante a gravidez.
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 do RCM completo).

Gravidez:

Risco de Exposição na Gravidez relacionado com o valproato

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.

Foi demonstrada a existência de efeitos teratogénicos nos animais (ratinho, rato e coelho).

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.

Alterações no 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 déficit de atenção/ hiperactividade (TDAH).

Mulheres em idade fértil

Medicamentos que contêm estrogénio

Os medicamentos que contêm estrogénio, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrogénio, podem aumentar a clearance do valproato o que pode resultar numa diminuição da concentração sérica do mesmo e potencial diminuição da sua eficácia (ver secção 4.4 e 4.5 do RCM completo).

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 do RCM completo). 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.

Para a indicação da perturbação bipolar se a mulher planeia engravidar, deve ser consultado um especialista experiente em tratamento da perturbação bipolar e o tratamento com valproato deve ser descontinuado e se necessário substituído por uma alternativa terapêutica antes da concepção e antes da interrupção da contraceção.

Mulher grávida

O valproato para o tratamento da perturbação bipolar está contraindicado para utilização durante a gravidez. 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 do RCM completo).

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 epilético 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 excepcionais 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 do RCM completo).

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. Esta síndrome hemorrágica está relacionado com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ ou diminuição de outros factores de coagulação. Afibrinogenemia também tem sido reportada e pode ser fatal. No entanto, esta síndrome deve ser diferenciada 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 hipotiroidismo 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 do RCM completo).

A decisão passa por se interromper a amamentação ou descontinuar/ abster-se da terapêutica com Depakine Chrono 300 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 do RCM completo). A administração de valproato também pode comprometer a fertilidade nos homens (ver secção 4.8 do RCM completo). Foram reportados casos que indicam que as disfunções da fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Efeitos indesejáveis

É utilizada a convenção MedDRA sobre frequência:

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 calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: anemia, trombocitopenia (ver secção 4.4 do RCM completo)

Pouco frequentes: pancitopenia, leucopenia

Raros: insuficiência medular, incluindo aplasia células vermelhas puras. agranulocitose, anemia macrocítica, macrocitose.

Exames complementares de diagnóstico:

Raros: diminuição dos fatores de coagulação (pelo menos um), testes de coagulação anormais (como prolongamento do tempo de protrombina, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial, prolongamento do tempo de trombina, prolongamento da RNI) (ver secções 4.4 e 4.6 do RCM completo), deficiência de biotina / deficiência de biotinidase.

Uma vez que o valproato é excretado maioritariamente através do rim na forma de corpos cetónicos, o teste de excreção de corpos cetónicos pode vir a dar um resultado falso positivo em doentes diabéticos.

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: tremor

Frequentes: distúrbios extrapiramidais, estupor, sonolência, convulsões*, perda de memória, dores de cabeça, nistagmo, tonturas (para a injeção intravenosa, as tonturas podem ocorrer dentro de alguns minutos e são geralmente resolvidas espontaneamente em alguns minutos).

Pouco frequentes: coma*, encefalopatia*, letargia* (ver em baixo), parkinsonismo reversível, ataxia, parestesia

Pouco frequentes: convulsões agravadas (ver secção 4.4 do RCM completo)

Raros: demência reversível associada com atrofia cerebral reversível, distúrbios cognitivos.

Desconhecidos: sedação

* Estupor e letargia levando a coma transitório/ encefalopatia durante o tratamento com valproato de sódio; foram casos isolados ou associados a um aumento da ocorrência de convulsões durante a terapêutica, regredindo com a interrupção do tratamento ou com a diminuição da dose. Estes casos surgiram mais frequentemente durante a politerapia (em particular com o fenobarbital ou topiramato) ou com o aumento brusco da dose de valproato de sódio.

Afeções oculares:

Raros: diplopia

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequentes: hiponatremia, aumento de peso*

* O aumento de peso deve ser monitorizado cuidadosamente uma vez que constitui um fator de risco para a síndrome do ovário poliquístico (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo)

Raros: hiperamonemia* (ver secção 4.4 do RCM completo), obesidade

* A ocorrência de casos de hiperamonemia moderados e isolados, sem alterações dos testes das funções hepáticas não devem ser motivo de descontinuação do tratamento. Também foi notificada hiperamonemia associada a sintomas neurológicos. Nestes casos, devem ser consideradas investigações adicionais.

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Estado confusional, alucinações, agressão*, agitação*, distúrbios na atenção*

Raros: comportamento anormal*, hiperatividade psicomotora*, perturbações na aprendizagem*

* Estes efeitos secundários são observados principalmente na população pediátrica.

Afeção do ouvido e do labirinto:

Frequentes: perda de audição

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: derrame pleural

Vasculopatias:

Frequentes: hemorragia (ver secções 4.4 e 4.6 do RCM completo)

Pouco frequentes: vasculites

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: náuseas*

Frequentes: vómitos, patologias da gengiva (principalmente hiperplasia gengival), dor no estômago, dor abdominal superior, diarreia ocorreram frequentemente em doentes no início do tratamento, e desaparecem alguns dias após a descontinuação do tratamento.

* Também observado alguns minutos após injeção intravenosa com resolução espontânea após alguns minutos.
Pouco frequentes: pancreatite, por vezes fatal (ver secção 4.4 do RCM completo).

Afeções hepatobiliares:

Frequentes: lesão hepática (ver secção 4.4 do RCM completo).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: hipersensibilidade, alopecia transitória e/ou dose dependente, alterações nas unhas e leito ungueal

Pouco frequentes: angioedema, erupção, alterações do cabelo (tais como textura anormal, alteração da cor, crescimento anormal)

Raros: necrólise tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome DRESS),

Doenças endócrinas

Pouco frequentes: síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, alopecia com padrão masculino, e ou aumento dos androgénios).

Raros: hipotireoidismo (ver secção 4.6 do RCM completo)

Doenças renais e urinárias:

Frequentes: incontinência urinária

Raros: enurese, nefrite tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversível, no entanto o modo de ação é ainda desconhecido.

Pouco frequentes: falência renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Frequentes: dismenorreia.

Pouco frequentes: amenorreia

Raros: infertilidade masculina, ovários poliquísticos

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Pouco frequentes: hipotermia, edema periférico não grave.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em doentes que fazem terapia com depakine há muito tempo. Desconhece-se o mecanismo através do qual o depakine afeta o metabolismo do osso.

Raros: lúpus sistémico eritematoso (ver secção 4.4 do RCM completo), rabdomiólise (ver secção 4.4 do RCM completo).

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)

Raros: síndrome mielodisplásica

Malformações congénitas e alterações no desenvolvimento (ver secção 4.4 do RCM completo e secção 4.6 do RCM completo).

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

Data da revisão do texto: Junho de 2019

Medicamento Sujeito a Receita Médica

Regime de Comparticipação 90%

Para mais informações deverá contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM 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 do RCM completo.

Nome do medicamento

Depakine 40 mg/ml xarope

Composição Qualitativa e Quantitativa

Cada ml de xarope contém 40 mg de valproato de sódio, como substância ativa.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sódio – 0,24 mmol/ml (5,54 mg/ml)

Vermelho de ponceau 4R (E 124) – 0,4 mg/ml

Para-hidroxibenzoato de metilo (E218) – 1 mg/ml

Para-hidroxibenzoato de propilo (E216) – 0,4 mg/ml

Sorbitol (E420) – 129,5 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1 do RCM completo.

Forma Farmacêutica

Xarope

Líquido ligeiramente viscoso, límpido, de cor vermelha e odor a cereja

Indicações terapêuticas

Tratamento das crises epiléticas generalizadas ou parciais:

- Generalizadas primárias: convulsivas (clónicas, tónicas, tónico-clónicas, mioclónicas) e não convulsivas ou ausências;
- Parciais: simples ou complexas;
- Parciais secundariamente generalizadas.

Tratamento das formas mistas e epilepsias generalizadas idiopáticas e/ou sintomáticas (West e Lennox-Gastaut).

Tratamento de episódio maníaco associado a perturbações bipolares, quando o lítio está contraindicado ou não é tolerado. A continuação do tratamento após a ocorrência de episódios maníacos, pode ser considerada em doentes que responderam ao valproato na mania aguda.

Posologia e modo de administração

Depakine deve ser administrado segundo critério médico.

A posologia diária deve ser estabelecida em função da idade e do peso do doente; no entanto deve ter-se em conta a grande suscetibilidade individual observada com o valproato.

Não está estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentração sérica e efeito terapêutico. A posologia ótima será determinada essencialmente em relação à resposta clínica obtida. A determinação dos níveis séricos pode ser considerada como complemento da vigilância clínica se o controlo das crises não for satisfatório, ou quando houver suspeitas da existência de efeitos indesejáveis. As concentrações séricas consideradas como terapêuticas estão normalmente compreendidas entre 40 e 100 mg/L (300-700 micromol/L) de valproato de sódio.

Tendo em vista o processo de libertação sustentada e a natureza dos excipientes na formulação, a matriz inerte não é absorvida no trato digestivo; é eliminada nas fezes após a libertação das substâncias ativas.

Início do tratamento com Depakine (via oral):

- Em doentes que não estejam a tomar outro antiepilético, o aumento da posologia deve efetuar-se de preferência com doses sucessivas com intervalos de 2 a 3 dias, de modo que a posologia ideal seja atingida ao fim de uma semana.
- Em doentes que estejam a tomar outro antiepilético, Depakine deverá ser introduzido progressivamente até atingir a dose ótima em cerca de 2 semanas, sendo as terapêuticas associadas reduzidas progressivamente até à sua total interrupção.

Se o doente necessitar de uma associação com outro antiepilético, este deve ser introduzido progressivamente (ver secção 4.5 do RCM completo).

Na prática: administração do Depakine via oral

Posologia

A posologia inicial diária será habitualmente de 10 a 15 mg/kg, depois será progressivamente aumentada até à obtenção da posologia ideal (ver secção 4.2 “Início do tratamento com Depakine (via oral)” do RCM completo). Esta situa-se geralmente entre 20 e 30 mg/kg.

No entanto, quando o controlo das crises não é obtido com estas doses, o aumento posológico deve ser continuado; deve ser efetuada uma vigilância atenta aquando da administração de doses diárias superiores a 50 mg/kg (ver secção 4.4 do RCM completo).

- No adulto, as posologias usuais situam-se entre 20 e 30 mg/kg por dia.

- No idoso, observaram-se modificações dos parâmetros farmacocinéticos, mas não foram consideradas clinicamente significativas; a posologia será então estabelecida em função da resposta clínica (controlo das crises).

- População pediátrica

Na criança, a posologia usual é da ordem de 30 mg/kg por dia.

No tratamento da epilepsia: de todas as formas farmacêuticas orais disponíveis, as mais apropriadas para a administração a crianças com menos de 11 anos de idade são o xarope, solução oral e grânulos.

No idoso, apesar de se observarem modificações dos parâmetros farmacocinéticos, não foram consideradas clinicamente significativas, devendo a dose ser estabelecida em função da resposta clínica (controlo das crises).

Tratamento de episódios maníacos associados a perturbações bipolares:

Em adultos:

A dose diária deve ser estabelecida e controlada individualmente pelo médico.

A dose diária inicial recomendada é de 750 mg. Adicionalmente, nos ensaios clínicos, uma dose inicial de 20 mg de valproato/kg de peso corporal também demonstrou um perfil de segurança aceitável. As formulações de libertação prolongada podem ser tomadas uma ou duas vezes ao dia. A dose deve ser aumentada tão rapidamente quanto possível, de forma a atingir a dose terapêutica mais baixa que produza o efeito clínico desejado. A dose diária deve ser ajustada à resposta clínica, de forma a estabelecer a dose mínima eficaz para cada doente individualmente.

A dose média diária varia, habitualmente, entre 1000 a 2000 mg de valproato. Doentes tratados com doses diárias superiores a 45 mg/kg de peso corporal/dia devem ser monitorizados cuidadosamente.

A continuação do tratamento dos episódios maníacos na doença bipolar deve ser adaptada individualmente usando a dose mínima eficaz.

Crianças e adolescentes:

A segurança e a eficácia de depakine no tratamento de episódios maníacos associados à perturbação bipolar não foram avaliadas em doentes com idade inferior a 18 anos.

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 ou perturbação bipolar. 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 do RCM completo).

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 do RCM completo).

Modo de administração:

Administração via oral.

A solução pode ser administrada em duas tomas diárias.

Para uma correta administração de Depakine xarope ver o esquema:

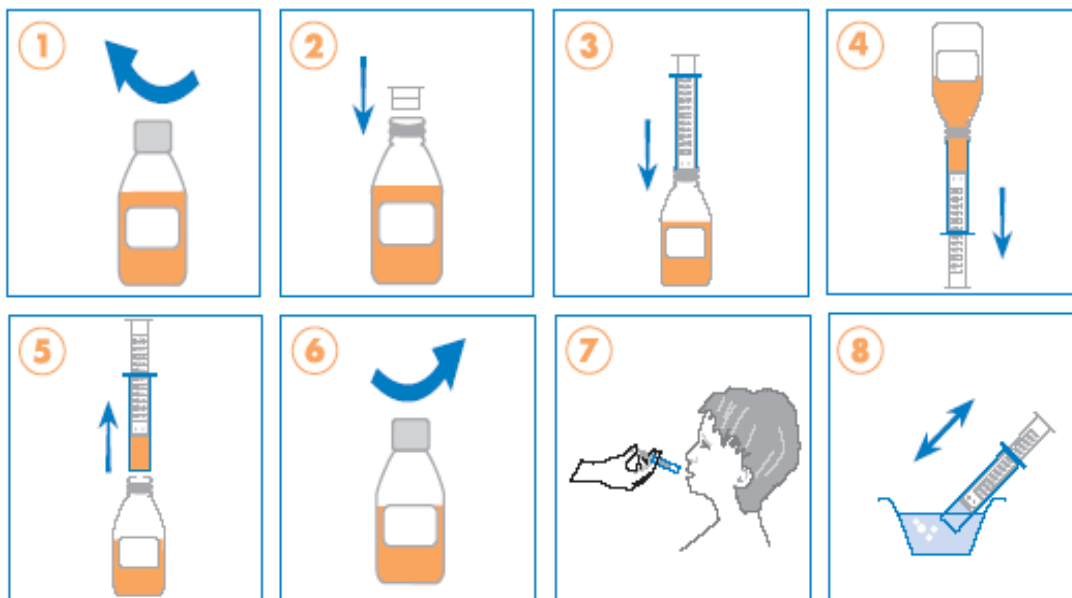


Figura 1 – Abrir o frasco;

Figura 2 – Colocar o adaptador que se encontra na seringa no bucal do frasco, fazendo uma ligeira pressão para que fique bem adaptado;

Nota: Não retire o adaptador após a primeira utilização. Este deverá permanecer no frasco. Tape o frasco normalmente, após cada utilização;

Utilização da seringa para administração oral do medicamento:

Figura 3 – Colocar a seringa no adaptador do frasco;

Figura 4 – Inverter o frasco e a seringa para que o líquido fique junto do adaptador.

Puxar com o êmbolo da seringa e extrair devagar* apenas a dose necessária e que lhe

foi prescrita pelo seu médico. A dose é facilmente medida através da graduação da própria seringa;

Figura 5 – Virar novamente o frasco para a posição inicial;

Figura 6 – Retirar a seringa e fechar o frasco (Atenção: o adaptador não deve ser removido);

Figura 7 e 8 – Após a administração da solução oral, a seringa deverá ser lavada com água corrente (aspirar e rejeitar o líquido 2 a 3 vezes).

*para que as bolhas de ar possam subir na seringa de forma a assegurar a extração do volume exato

Contra-indicações

Depakine está contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM completo;
- Hepatite aguda ou crónica;
- Antecedentes pessoais ou familiares de hepatite grave, nomeadamente medicamentosa;
- Porfíria hepática;
- Valproato é contraindicado em doentes que tenham 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 do RCM completo);
- Doentes com distúrbios do ciclo da ureia (ver secção 4.4 do RCM completo).

Tratamento da epilepsia

- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

Tratamento da perturbação bipolar

- na gravidez (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

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 do RCM completo).

Depakine está contraindicado nas seguintes situações:

Tratamento de epilepsia

- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.3 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

Tratamento da perturbação bipolar

- na gravidez (ver secções 4.3 e 4.6 do RCM completo).
- 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 do RCM completo).

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, ou perturbações bipolares.
- 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 amenorreia deverá seguir todo o aconselhamento sobre contraceção eficaz.

Medicamentos que contêm estrogénio:

O uso concomitante com medicamentos que contêm estrogénio, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrogénio, pode potencialmente resultar numa diminuição da eficácia do valproato (ver secção 4.5 do RCM completo). Os prescritores devem monitorizar a resposta clínica (controlo de episódios ou controlo de humor) no início do tratamento, ou descontinuar a toma de medicamentos que contenham estrogénio.

Pelo contrário, o valproato não diminui a eficácia dos contraceptivos hormonais.

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 concepção e antes da interrupção da contraceção (ver secção 4.6 do RCM completo). 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.

Para a indicação de perturbação bipolar se a mulher planeia engravidar, deve ser consultado um especialista experiente no tratamento da perturbação bipolar e o tratamento com valproato deve ser descontinuado e se necessário substituído por uma alternativa terapêutica antes da concepção e antes da interrupção da contraceção.

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 do RCM completo).

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.

Fertilidade, gravidez e aleitamento

O valproato de sódio é o medicamento de eleição para o tratamento de doentes com certos tipos de epilepsia tal como a epilepsia generalizada com ou sem mioclonia e/ou fotossensibilidade. Na epilepsia parcial o valproato de sódio só deverá ser utilizado em caso de resistência a outros medicamentos.

O valproato é contraindicado no tratamento da perturbação bipolar durante a gravidez.
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 do RCM completo).

Gravidez:

Risco de Exposição na Gravidez relacionado com o valproato

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.

Foi demonstrada a existência de efeitos teratogénicos nos animais (ratinho, rato e coelho).

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.

Alterações no 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 antiepiléticos. 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 déficit de atenção/ hiperactividade (TDAH).

Mulheres em idade fértil

Medicamentos que contêm estrogénio

Os medicamentos que contêm estrogénio, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrogénio, podem aumentar a clearance do valproato o que pode resultar numa diminuição da concentração sérica do mesmo e potencial diminuição da sua eficácia (ver secção 4.4 e 4.5 do RCM completo).

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 do RCM completo). 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.

Para a indicação da perturbação bipolar se a mulher planeia engravidar, deve ser consultado um especialista experiente em tratamento da perturbação bipolar e o tratamento com valproato deve ser descontinuado e se necessário substituído por uma alternativa terapêutica antes da concepção e antes da interrupção da contraceção.

Mulher grávida

O valproato para o tratamento da perturbação bipolar está contraindicado para utilização durante a gravidez. 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 do RCM completo).

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 excepcionais 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 do RCM completo).

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. Esta síndrome hemorrágica está relacionado com trombocitopénia, hipofibrinogénemia e/ ou diminuição de outros factores de coagulação. Afibrinogenemia também tem sido reportada e pode ser fatal.

No entanto, esta síndrome deve ser diferenciada 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 do RCM completo).

A decisão passa por se interromper a amamentação ou descontinuar/ abster-se da terapêutica com Depakine Chrono 300 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 do RCM completo). A administração de valproato também pode comprometer a fertilidade nos homens (ver secção 4.8 do RCM completo). Foram reportados casos que indicam que as disfunções da fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Efeitos indesejáveis

É utilizada a convenção MedDRA sobre frequência:

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 calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: anemia, trombocitopenia (ver secção 4.4 do RCM completo)

Pouco frequentes: pancitopenia, leucopenia

Raros: insuficiência medular, incluindo aplasia células vermelhas puras. agranulocitose, anemia macrocítica, macrocitose.

Exames complementares de diagnóstico:

Raros: diminuição dos fatores de coagulação (pelo menos um), testes de coagulação anormais (como prolongamento do tempo de protrombina, prolongamento do tempo de trombolastina parcial, prolongamento do tempo de trombina, prolongamento da RNI) (ver secções 4.4 e 4.6 do RCM completo), deficiência de biotina / deficiência de biotinidase.

Uma vez que o valproato é excretado maioritariamente através do rim na forma de corpos cetónicos, o teste de excreção de corpos cetónicos pode vir a dar um resultado falso positivo em doentes diabéticos.

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: tremor

Frequentes: distúrbios extrapiramidais, estupor, sonolência, convulsões*, perda de memória, dores de cabeça, nistagmo, tonturas (para a injeção intravenosa, as tonturas

podem ocorrer dentro de alguns minutos e são geralmente resolvidas espontaneamente em alguns minutos).

Pouco frequentes: coma*, encefalopatia*, letargia* (ver em baixo), parkinsonismo reversível, ataxia, parestesia

Pouco frequentes: convulsões agravadas (ver secção 4.4 do RCM completo)

Raros: demência reversível associada com atrofia cerebral reversível, distúrbios cognitivos.

Desconhecidos: sedação

* Estupor e letargia levando a coma transitório/ encefalopatia durante o tratamento com valproato de sódio; foram casos isolados ou associados a um aumento da ocorrência de convulsões durante a terapêutica, regredindo com a interrupção do tratamento ou com a diminuição da dose. Estes casos surgiram mais frequentemente durante a politerapia (em particular com o fenobarbital ou topiramato) ou com o aumento brusco da dose de valproato de sódio.

Afeções oculares:

Raros: diplopia

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequentes: hiponatremia, aumento de peso*

* O aumento de peso deve ser monitorizado cuidadosamente uma vez que constitui um fator de risco para a síndrome do ovário poliquístico (ver secção 4.4 e 4.6 do RCM completo)

Raros: hiperamonemia* (ver secção 4.4 do RCM completo), obesidade

* A ocorrência de casos de hiperamonemia moderados e isolados, sem alterações dos testes das funções hepáticas não devem ser motivo de descontinuação do tratamento. Também foi notificada hiperamonemia associada a sintomas neurológicos. Nestes casos, devem ser consideradas investigações adicionais.

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Estado confusional, alucinações, agressão*, agitação*, distúrbios na atenção*

Raros: comportamento anormal*, hiperatividade psicomotora*, perturbações na aprendizagem*

* Estes efeitos secundários são observados principalmente na população pediátrica.

Afeção do ouvido e do labirinto:

Frequentes: perda de audição

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: derrame pleural

Vasculopatias:

Frequentes: hemorragia (ver secções 4.4 e 4.6 do RCM completo)

Pouco frequentes: vasculites

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: náuseas*

Frequentes: vômitos, patologias da gengiva (principalmente hiperplasia gengival), dor no estômago, dor abdominal superior, diarreia ocorreram frequentemente em doentes no início do tratamento, e desaparecem alguns dias após a descontinuação do tratamento.

* Também observado alguns minutos após injeção intravenosa com resolução espontânea após alguns minutos.

Pouco frequentes: pancreatite, por vezes fatal (ver secção 4.4 do RCM completo).

Afeções hepatobiliares:

Frequentes: lesão hepática (ver secção 4.4 do RCM completo).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: hipersensibilidade, alopecia transitória e/ou dose dependente, alterações nas unhas e leito ungueal

Pouco frequentes: angioedema, erupção, alterações do cabelo (tais como textura anormal, alteração da cor, crescimento anormal)

Raros: necrólise tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome DRESS),

Doenças endócrinas

Pouco frequentes: síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, alopecia com padrão masculino, e ou aumento dos androgénios).

Raros: hipotireoidismo (ver secção 4.6 do RCM completo)

Doenças renais e urinárias:

Frequentes: incontinência urinária

Raros: enurese, nefrite tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversível, no entanto o modo de ação é ainda desconhecido.

Pouco frequentes: falência renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Frequentes: dismenorreia.

Pouco frequentes: amenorreia

Raros: infertilidade masculina, ovários poliquísticos

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Pouco frequentes: hipotermia, edema periférico não grave.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em doentes que fazem terapia com depakine há muito tempo. Desconhece-se o mecanismo através do qual o depakine afeta o metabolismo do osso.

Raros: lúpus sistémico eritematoso (ver secção 4.4 do RCM completo), rabdomiólise (ver secção 4.4 do RCM completo).

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)

Raros: síndrome mielodisplásica

Malformações congénitas e alterações no desenvolvimento (ver secção 4.4 do RCM completo e secção 4.6 do RCM completo).

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

Data da revisão do texto: Junho de 2019

Medicamento Sujeito a Receita Médica

Regime de Comparticipação 90%

Para mais informações deverá contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Nome do medicamento

Socian 50 mg comprimidos

Socian 50 mg/10 ml solução oral

Composição Qualitativa e Quantitativa

Socian 50 mg comprimidos:

Cada comprimido contém, como substância ativa, 50 mg de amissulprida.

Excipiente(s) com efeito conhecido: Lactose - 53,6 mg (sob a forma de lactose monohidratada)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1. do RCM completo.

Socian 50 mg/10 ml solução oral:

Cada ampola de 10 ml contém, como substância ativa, 50 mg de amissulprida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

- solução de sorbitol a 70% - 2 g/10 ml
- metabissulfito de sódio (E223) - 14,8 mg/10 ml
- para-hidroxibenzoato de metilo (E218) - 13 mg/10 ml
- para-hidroxibenzoato de propilo (E216) - 2 mg/10 ml

Forma Farmacêutica

Socian 50 mg comprimidos:

Comprimido. Comprimido circular de faces planas, cor branca a esbranquiçada e ranhura de quebra na face superior.

Socian 50 mg/10 ml solução oral:

Solução oral. Líquido límpido praticamente incolor.

Indicações terapêuticas

Indicado na distímia.

Posologia e modo de administração

Socian deve ser administrado sob vigilância clínica.

Em regra deverá ser mantida entre 25 e 50 mg/dia para obtenção dos efeitos terapêuticos indicados.

Insuficiência renal: amissulprida é eliminada por via renal. No caso de insuficiência renal, a dose deve ser reduzida para metade nos doentes com depuração da creatinina entre 30-60 ml/min e para um terço em doentes com depuração da creatinina entre 10-30 ml/min. Recomenda-se particular cuidado nos doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 10 ml/min) visto não haver experiência com estes doentes (ver secção 4.4 do RCM completo).

No idoso: a segurança da amissulprida tem sido estudada num número limitado de pacientes idosos. A amissulprida deve ser utilizada com particular precaução devido ao possível risco de hipotensão ou sEDAÇÃO. A redução da dose pode ser recomendada devido a insuficiência renal.

População pediátrica: a amissulprida está contraindicada até ao início da puberdade visto a sua segurança ainda não estar estabelecida. Assim, o uso de amissulprida desde a puberdade até aos 18 anos de idade não é recomendada e em crianças com idade inferior à puberdade, a amissulprida está contraindicada, uma vez que a segurança ainda não foi estabelecida. (ver secção 4.3. do RCM completo).

Insuficiência hepática: como o fármaco é fracamente metabolizado não será necessário reduzir a dosagem.

Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. do RCM completo;
- Tumores prolactino-dependentes associados, como por exemplo, tumores da hipófise (prolactinomas) e cancro da mama.
- Feocromocitoma.
- Crianças até à puberdade.

- Amamentação

A associação com os seguintes medicamentos poderá induzir torsades de pointes:

- agentes antiarrítmicos da classe Ia tais como quinidina, disopiramida
- agentes antiarrítmicos da classe III tais como amiodarona, sotalol
- outros medicamentos tais como bepridilo, cisaprida, sultoprida, metadona, tioderazina, eritromicina IV, vincamina IV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacina (ver secção 4.5. do RCM completo).

Associação com levodopa (ver secção 4.5. do RCM completo)

Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como para outros neuroléticos, pode ocorrer a Síndrome Maligna dos Neuroléticos, uma complicação potencialmente fatal, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular e instabilidade autonómica e elevação da CPK. No caso de hipertermia, particularmente quando se administram doses diárias elevadas, todos os fármacos antipsicóticos, incluindo a amissulprida, devem ser descontinuados.

Foi notificada hiperglicemia em doentes tratados com alguns agentes antipsicóticos atípicos, incluindo amissulprida. Doentes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para diabetes que iniciaram amissulprida, devem realizar uma monitorização apropriada da glicemia.

A amissulprida é eliminada por via renal. No caso de insuficiência renal, a dose deve ser reduzida ou poderá ser prescrito um tratamento de forma intermitente (ver secção 4.2. do RCM completo).

A amissulprida pode baixar o limiar epiletogénico. Assim, os doentes com antecedentes de epilepsia deverão ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com amissulprida.

Nos doentes idosos, tal como para outros neuroléticos, a amissulprida deverá ser usado com particular precaução devido ao possível risco de hipotensão ou sedação. A redução da dose pode ser necessária devido a insuficiência renal.

Tal como para outros agentes antidopaminérgicos, dever-se-á ter precaução quando da prescrição de amissulprida a doentes com doença de Parkinson uma vez que pode causar agravamento da doença. A amissulprida só deverá ser usada se o tratamento com neuroléticos não puder ser evitado.

- Prolongamento do intervalo QT:

A amissulprida induz um prolongamento dose-dependente do intervalo QT (ver secção 4.8. do RCM completo). Este efeito é conhecido por aumentar o risco de arritmia ventricular grave tal como torsades de pointes.

Antes de qualquer administração, e se o quadro clínico do doente o permitir, é recomendado monitorizar os fatores que possam promover a ocorrência de arritmia, tais como, por exemplo:

- bradicardia inferior a 55 bpm,
- desequilíbrio eletrolítico, nomeadamente hipocaliemia,
- prolongamento congénito do intervalo QT,
- existência de medicação passível de provocar bradicardia pronunciada (< 55 bpm), hipocaliemia, lentificação da condução intracárdica ou prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.5. do RCM completo).

- Acidente vascular cerebral:

Em ensaios clínicos randomizados versus placebo realizados numa população idosa com demência e tratada com certos medicamentos antipsicóticos atípicos, foi observado um aumento de 3 vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo deste aumento de risco não é conhecido. Um aumento do risco com outros medicamentos antipsicóticos, ou outras populações de doentes não pode ser excluído. A amisulprida deve ser usada com precaução em doentes com fatores de risco de AVC.

- Doentes idosos com demência:

Os doentes idosos com psicose relacionada com demência tratados com medicamentos antipsicóticos têm um risco mais elevado de morte. A análise a dezassete ensaios controlados por placebo (duração do modelo de 10 semanas), largamente em doentes a tomar antipsicóticos atípicos, revelaram um risco de morte em doentes tratados com medicamento de entre 1,6 a 1,7 vezes o risco de morte em doentes tratados com placebo. Durante o curso de um estudo controlado típico de 10 semanas a taxa de morte em doentes tratados com medicamento ronda os 4,5%, quando comparado com uma taxa de 2,6% no grupo placebo. Embora as causas de morte nos ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos fossem variadas, muitas das mortes aparentam ser de natureza cardiovascular (ex. insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (ex. pneumonia). Estudos observacionais sugerem que à semelhança dos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade.

Não está claro em que medida os resultados do aumento de mortalidade em estudos observacionais possam ser atribuídos aos medicamentos antipsicóticos por oposição a algumas características dos doentes.

- Tromboembolismo venoso:

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV), por vezes fatais, com medicamentos antipsicóticos. Portanto, Socian deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco para tromboembolismo (ver secção 4.8. do RCM completo). Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam frequentemente, fatores de risco para o TEV, quaisquer fatores de risco possíveis devem ser identificados antes e durante o tratamento com Socian e devem ser adotadas medidas preventivas adequadas.

- Cancro da mama:

A Amisulprida pode aumentar os níveis de prolactina. Portanto, recomenda-se precaução e os doentes com antecedentes ou história familiar de cancro da mama devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com amisulprida.

- Tumor benigno da hipófise:

Amisulprida pode aumentar os níveis da prolactina. Foram observados casos de tumores benignos da hipófise, tais como prolactinoma, durante a terapêutica com amisulprida (ver secção 4.8. do RCM completo). Em caso de níveis muito elevados de prolactina ou de sinais clínicos de tumor da hipófise (tais como alteração do campo visual e dor de cabeça), deve realizar-se imagiologia hipofisária. Se se confirmar o diagnóstico de tumor da hipófise, deve parar-se o tratamento com amisulprida (ver secção 4.3 do RCM completo).

Foram descritos sintomas de abstinência após cessação brusca de doses terapêuticas elevadas de medicamentos antipsicóticos. O aparecimento de movimentos involuntários

(tais como acatisia, distonia e discinesia) tem sido notificado com amissulprida. Assim, recomenda-se a suspensão gradual da amissulprida.

Tem sido notificada a ocorrência de leucopénia, neutropénia e agranulocitose com antipsicóticos, incluindo Socian. Infecções não explicáveis ou febre podem ser evidência de discrasia sanguínea (ver secção 4.8. do RCM completo) e requer investigação hematológica imediata.

Comprimidos: Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Solução oral: Este medicamento contém sorbitol. Doentes com problemas hereditários raros de

intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém sulfitos. Podem causar, raramente, reacções alérgicas (hipersensibilidade) graves e broncospasmo. Este medicamento contém parabenos.

Podem causar reacções alérgicas

(possivelmente retardadas).

Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez:

Nos animais, a amissulprida não apresentou toxicidade reprodutiva. Observou-se uma diminuição na fertilidade ligada aos efeitos farmacológicos do medicamento (efeito mediado pela prolactina). Não se verificaram efeitos teratogénicos com a amissulprida.

Os dados clínicos disponíveis sobre gravidezes expostas são muito limitados.

Consequentemente não foi estabelecida a segurança do uso de amissulprida durante a gravidez. Não se recomenda a utilização deste medicamento durante a gravidez, a não ser que o benefício justifique o risco potencial.

Os recém-nascidos expostos a antipsicóticos (incluindo Socian) durante o terceiro trimestre de gravidez estão em risco de ocorrência de reacções adversas após o parto, incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência, que podem variar em intensidade e duração (ver secção 4.8 do RCM completo). Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou perturbações da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser monitorizados cuidadosamente.

Amamentação:

Não se sabe se a amissulprida é excretada no leite materno, pelo que a amamentação está contraindicada.

Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis foram classificados por grau de frequência de acordo com a seguinte convenção: 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 calculado a partir dos dados disponíveis)

Dados de ensaios clínicos

Observaram-se, em ensaios clínicos controlados, os seguintes efeitos adversos. Nalguns casos, pode ser difícil diferenciar os efeitos adversos dos sintomas associados à doença.

- Doenças do sistema imunitário

Pouco frequentes: Reações alérgicas

- Doenças endócrinas

Frequentes: A amissulprida causa um aumento dos níveis de prolactina no plasma que é reversível após a descontinuação do medicamento. Isto pode resultar em galactorreia, amenorreia, ginecomastia, mastodinia e disfunção erétil.

- Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: Hiperglicemia (ver secção 4.4. do RCM completo)

- Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Insónia, ansiedade, agitação e disfunção orgástica.

- Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: podem ocorrer sintomas extrapiramidais: tremor, rigidez, hipocinesia, hipersalivação, acatisia, discinesia. Estes sintomas são geralmente moderados com dosagens ótimas e parcialmente reversíveis sem a descontinuação da amissulprida mas com administração de medicação antiparkinsoniana.

A incidência dos efeitos extrapiramidais é dose-dependente e, no tratamento de doentes com predominância de sintomas negativos, esta incidência é baixa, nas doses de 50–300 mg/dia.

Frequentes: Pode aparecer distonia aguda (torcicolo espasmódico, crises oculogiras, trismo), reversível sem a descontinuação da amissulprida mas com tratamento com um agente antiparkinsoniano. Sonolência.

Pouco frequentes: foi notificada discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, principalmente da língua e/ou da face, normalmente após tratamentos prolongados. A medicação antiparkinsoniana não é eficaz ou pode induzir agravamento dos sintomas. Convulsões.

- Cardiopatias

Frequentes: Hipotensão.

Pouco frequentes: Bradicardia.

- Doenças gastrointestinais

Frequentes: Obstipação, náuseas, vómitos, boca seca.

- Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Aumento de peso.

Pouco frequentes: Aumento das enzimas hepáticas, principalmente das transaminases.

Dados Pós-comercialização

Foram ainda notificados, apenas através de notificações espontâneas, casos dos seguintes efeitos indesejáveis:

- Doenças do sangue e do sistema linfático:

Desconhecido: leucopénia, neutropénia e agranulocitose (secção 4.4. do RCM completo).

- Doenças do metabolismo e da nutrição

Desconhecido: hipertrigliceridémia e hipercolesterolémia

- Perturbações do foro psiquiátrico

Desconhecido: confusão

- Doenças do sistema nervoso

Desconhecido: Síndrome Maligna dos Neuroléticos, uma complicação potencialmente fatal (ver secção 4.4 do RCM completo).

- Doenças endócrinas

Desconhecido: Tumor benigno da hipófise tais como prolactinoma (ver secção 4.3. e 4.4. do RCM completo)

- Doenças do metabolismo e da nutrição

Desconhecido: Hiponatremia, síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH)

- Cardiopatias

Desconhecido: prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares tais como torsades de pointes, taquicardia ventricular, que pode resultar em fibrilhação ventricular ou paragem cardíaca, morte súbita (ver secção 4.4. do RCM completo)

- Vasculopatias

Desconhecido: tromboembolismo venoso, incluindo embolia pulmonar, por vezes fatal, trombose venosa profunda (ver secção 4.4. do RCM completo).

- Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecido: angioedema, urticária

- Situações na gravidez, no puerpério e perinatais

Desconhecido: síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6 do RCM completo)

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.:

INFARMED, I.P.

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)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Data da revisão do texto: Dezembro de 2015

Medicamento Sujeito a Receita Médica

Regime de Participação 90%

Para mais informações contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado