

Medicamentos com interação sem importância clínica:

- antiácidos: Um estudo envolvendo a co-administração de 500 mg de valproato com antiácidos comumente administrados não revelou nenhum efeito sobre a absorção do valproato.

- clorpromazina: O uso concomitante de clorpromazina e valproato revelou um aumento de 15% nos níveis plasmáticos nas "concentrações de vale" de valproato.

- haloperidol: Um estudo envolvendo a administração de haloperidol a pacientes esquizofrênicos, que já vinham recebendo valproato, não revelou alterações significantes nos níveis plasmáticos de vale do valproato.

- cimetidina e ranitidina: Não afetam a depuração de valproato.

Efeitos de valproato em outros medicamentos: O valproato é um fraco inibidor de algumas enzimas do citocromo P450, epoxidíase e glucuronitransferase. A lista seguinte oferece informações sobre a influência de valproato sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicações mais comumente prescritas. A lista não está completa, uma vez que novas interações estão sendo continuamente registradas.

- amitriptilina / nortriptilina: A administração de uma dose única de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntários sadios (10 homens e 5 mulheres) os quais receberam valproato (500 mg duas vezes ao dia) resultou em um decréscimo de 21% de depuração de amitriptilina e 34% de decréscimo de depuração de nortriptilina. O uso concomitante de valproato com amitriptilina tem sido raramente associado com toxicidade. Monitorização dos níveis de amitriptilina devem ser considerados para pacientes que fazem o uso concomitante de valproato com amitriptilina. Deve-se considerar a redução de dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.

- carbamazepina (CBZ) carbamazepina-10, 11-epóxido (CBZ-E): Níveis séricos de CBZ diminuem 17% enquanto que de CBZ-E aumentam em torno de 45% em co-administração com valproato e CBZ para pacientes epiléticos.

- clonazepam: O uso concomitante de ácido valpróico e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crise.

- diazepam: O valproato desloca o diazepam de seus locais de ligação com albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A co-administração de valproato aumenta a fração livre do diazepam em torno de 90% em voluntários sadios. A depuração plasmática e o volume de distribuição para o diazepam livre foi reduzido em torno de 20% e 20%, respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.

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

- lamotrigina: A meia-vida de eliminação da lamotrigina aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com o valproato; portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos.

- fenobarbital: O valproato inibe o metabolismo do fenobarbital. A co-administração do valproato (250mg duas vezes ao dia por 14 dias) com fenobarbital a indivíduos normais (n=6) resultou num aumento de 50% na meia-vida e numa redução de 30% na depuração plasmática do fenobarbital (dose única 60 mg). A fração da dose de fenobarbital excretada inalterada aumentou 50% na presença de valproato. Há evidências de depressão severa do SNC, com ou sem elevações significativas das concentrações séricas de barbituratos ou valproato. Todos os pacientes recebendo terapia concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbituratos deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida quando necessário.

- primidona: É metabolizada em barbiturato e, portanto, os mesmos cuidados adotados para fenobarbital deverão aqui ser observados.

- fenitoína: O valproato desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A co-administração de valproato (400 mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250 mg), em voluntários sadios, foi associada com aumento de 60% na fração livre de fenitoína. A depuração plasmática total e o volume aparente de distribuição da fenitoína aumentou 30% na presença de valproato. Em pacientes com epilepsia, têm ocorrido relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato e fenitoína. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.

- varfarina: Teste para monitorização de coagulação deverão ser realizados se a terapia com valproato for instituída em pacientes tomando anticoagulantes.

- zidovudina: Em pacientes que foram soropositivos para HIV, a depuração de zidovudina diminuiu em torno de 38% após a administração de valproato; a meia-vida da zidovudina não foi afetada.

- tolbutamida: A partir de experimentos *in vitro*, a fração não ligada de tolbutamida aumentou de 20% a 50% quando adicionada a amostras de plasma de pacientes tratados com valproato. A relevância clínica deste deslocamento é desconhecida.

- paracetamol: O valproato não exerceu nenhum efeito sobre os parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando foi administrado concomitantemente a três pacientes epiléticos.

- clozapina: Em pacientes psicóticos não foram observadas interações quando as duas drogas foram administradas concomitantemente.

- lítio: A co-administração de valproato (500mg duas vezes ao dia) e lítio (300 mg três vezes ao dia), a voluntários sadios do sexo masculino, não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.

- lorazepam: A administração concomitante foi com valproato em homens saudáveis voluntários foi seguida de uma diminuição de 17% na depuração plasmática de lorazepam.

- contraceptivos esteróides: A administração de dose única por dois meses de etinilestradiol/levonorgestrel para mulheres em terapia com valproato não revelou qualquer interação farmacocinética.

Interferência em Exames Laboratoriais:

O valproato é eliminado praticamente pela urina como metabólico cetônico o qual pode prejudicar a interpretação correta dos resultados do teste de cetônicos na urina. Há relatos de testes da função da tireóide alterados associados ao valproato. Desconhece-se o significado clínico desse fato.

Ocasionalmente, os resultados de exames de laboratório incluem também aumentos de bilirrubina sérica e alterações de outras provas de função hepática.



Reações Adversas: Com base em um ensaio placebo-controlado de terapia adjuvante para o tratamento de crises parciais complexas, o divalproato foi geralmente bem tolerado, sendo que a maioria dos eventos adversos foram considerados brandos a moderados. A intolerância foi a principal razão para a descontinuação nos pacientes tratados com divalproato de sódio (6%) em relação aos pacientes tratados com placebo (1%). Como os pacientes foram também tratados com outras medicações antiepiléticas não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao valproato de sódio somente ou à combinação de medicações. A seguir são apresentadas as reações adversas relatadas por ≥ 5% dos pacientes, com incidência maior que no grupo placebo, tratados com valproato de sódio como terapia adjuvante. Geral: Dor de cabeça, astenia, febre. Trato gastrointestinal: Náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, anorexia, dispnéia e constipação. Sistema nervoso: Sonolência, tremor, tontura, diplopia, ambliopia, visão embaçada, ataxia, rístagmo, labilidade emocional, alteração no pensamento, amnésia. Sistema respiratório: Sintomas gripais, infecção, bronquite, rinite. Outros: Alopécia, perda de peso. A seguir são apresentadas as reações adversas relatadas por ≥ 5% dos pacientes, com incidência maior que no grupo recebendo doses baixas, tratados com altas doses de valproato de sódio em monoterapia. Como os pacientes foram descontinuados de outra medicação antiepilética durante a primeira parte do estudo, não é possível, em muitos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao valproato de sódio somente ou à combinações de medicações. Dor de cabeça tem a mesma incidência que no grupo de dose baixa. Astenia. Sistema digestivo: Náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, anorexia, dispepsia. Sistema linfático/hematológico: Trombocitopenia equimose. Metabolismo/nutricional: Ganho de peso, edema periférico. Sistema nervoso: Tremor, sonolência, tontura, insônia, nervosismo, amnésia, nistagmo, depressão. Sistema respiratório: Infecção, faringite, dispnéia. Pele e anexos: Alopécia. Sentidos: Ambliopia/visão embaçada, tinido. A seguir são apresentadas as reações adversas relacionadas por > 1% e < 5% dos pacientes tratados com valproato de sódio em ensaios controlados de crises parciais complexas. Dor nas costas, dor no peito, mal estar. Sistema cardiovascular: Taquicardia, hipertensão, palpitação. Sistema digestivo: Apetite aumentado, flatulência, hematemese, eructação, pancreatite, abscesso periodontal. Sistema linfático/hematológico: Petéquias. Desordens metabólicas/nutricionais: TGO e TGP aumentadas. Sistema músculo-esquelética: Mialgia, contração muscular, artralgia, câibra nas pernas, miastenia. Sistema nervoso: Ansiedade, confusão, alteração no andar, parestesia, hipertonía, descoordenação motora, alteração nos sonhos, alteração na personalidade. Sistema respiratório: Sinusite, tosse aumentada, pneumonia, epistaxe. Pele e anexos: Edema, prurido, pele seca. Sentidos: Alteração no paladar, na visão e na audição, surdez, otite média.

Sistema urogenital: Incontinência urinária, vaginite, dismenorréia, amenorréia, frequência urinária.

Os efeitos adversos que foram relatados com todas as formas de dosagem de valproato no tratamento de epilepsia, relatos espontâneos e outra fontes são listados a seguir para o corpo todo: Gastrointestinais: Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados no início da terapia são náusea, vômito e indigestão. São efeitos usualmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarréia, dor abdominal e constipação têm sido relatados. Tanto anorexia com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de peso têm sido informados. A administração de comprimidos revestidos de divalproato de sódio, de liberação entérica, pode resultar na redução dos efeitos adversos gastrointestinais. Sistema nervoso central: Foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento apenas com valproato de sódio; porém, esses são mais frequentes em pacientes recebendo terapias combinadas. A sedação geralmente diminui na redução de outros medicamentos antiepiléticos administrados concomitantemente. Tremores (podem ser dose-relacionados), alucinações, ataxia, cefaléia, nistagmo diplopia, asterixis, escotomas, disartria, vertigem, confusão, incoordenação motora, hiperestesia e parkinsonismo. Raros casos de coma ocorreram em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital. Em raros casos, encefalopatia, com febre desenvolveu-se logo após a introdução da monoterapia com valproato, sem evidência de disfunção hepática ou níveis plasmáticos inapropriados. Todos os pacientes recuperaram-se após a suspensão do medicamento. Vários relatos mencionaram demência e pseudoatrofia reversível em associação com terapia com valproato. Dermatológicas: Perda temporária de cabelos, erupções cutâneas, fotossensibilidade, prurido generalizado, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Casos raros de necrólise epidérmica tóxica foram relatados incluindo um caso fatal num lactente de seis meses de idade recebendo valproato e vários outros medicamentos concomitantes. Um caso adicional de necrólise epidérmica tóxica resultante em óbito foi relatado em um paciente com 35 anos de idade com AIDS recebendo vários medicamentos concomitantes e com histórico de múltiplas reações cutâneas a medicamento. Psiquiátricas: Observaram-se casos de labilidade emocional, depressão, psicose, agressividade e hostilidade, hiperatividade, deterioração do comportamento. Músculo-esqueléticas: Fraqueza. Hematológicas: Foi relatada trombocitopenia. O valproato inibe a fase secundária da agregação plaquetária. Isso pode ser refletido na alteração do tempo de sangramento. Petéquias, hematomas, epistaxis e hemorragia abundante foram relatados. Linfocitose relativa, macrocitose, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, pancitopenia, anemia aplásica, hipofibrinogenemia e porfíria intermitente foram notadas, assim como leucopenia, eosinofilia e depressão de medula óssea. Hepáticas: São frequentes pequenas elevações de transaminases (TGO e TGP) e de HDL que parecem estar relacionadas às doses. Tais resultados podem refletir hepatotoxicidade potencialmente grave. Endócrino: Menstruação irregular, amenorréia secundária, aumento das mamas, galactorréia e tumefação da glândula parótida, testes da função da tireóide anormal. Existem relatos espontâneos de distúrbios de ovário policístico. A relação causa e efeito não foi estabelecida. Pancreáticas: Tem sido relatada pancreatite aguda em pacientes recebendo valproato, incluindo vários casos fatais. Metabólicas: Hiperamonemia, hiponatremia e secreção de HAD alterada. Existem raros relatos de síndrome de Fanconi ocorrendo primariamente em crianças. Hiperiglicinemia (elevada concentração plasmática de glicina) foi associada a uma fatalidade em um paciente com hiperiglicinemia não cetótica preexistente. Diminuição das concentrações de carnitina, também foram observados, embora a

relevância clínica ser desconhecida. Órgãos dos sentidos: Perda auditiva, irreversível ou reversível foi relatada; no entanto, a relação causa e efeito não foi determinada. Dor no ouvido também foi relatada. Urogenitais: Enurese, infecção do trato urinário. Outras: Anafilaxia, edema de extremidades, lupus eritematoso, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, otite média, bradicardia, vasculite cutânea e febre.

Apesar da segurança e eficácia do valproato de sódio não terem sido avaliadas no tratamento de episódios maníacos associados com distúrbio bipolar, os seguintes efeitos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos. Corpo como um todo: Calafrios, dor na nuca, rigidez do pescoço. Sistema cardiovascular: Hipotensão, hipotensão postural, vasodilatação. Sistema digestivo: Incontinência fecal, gastroenterite, glossite. Sistema músculo-esquelético: Artrose. Sistema nervoso: Agitação, reação catatônica, hipocinesia, reflexo aumentado, discinesia tardia, vertigem. Pele e anexos: Furunculose, erupções maculopapular, seborréia. Sentidos especiais: Conjuntivite, olho ressecado, dor ocular. Sistema urogenital: disúria.

Apesar da segurança e eficácia do valproato de sódio não terem sido avaliadas na profilaxia de enxaqueca, os seguintes eventos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos. Corpo como um todo: Edema facial. Sistema digestivo: Boca seca, estomatite. Sistema urogenital: Cistite, metrorragia e hemorragia vaginal.



Posologia:

As cápsulas deverão ser engolidas sem ser mastigadas para evitar irritação local da boca e garganta.

A dose inicial recomendada de *Epilenil*[®] é de 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada, semanalmente, de 5 a 10 mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas, ou os efeitos colaterais permitam. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose total exceder 250 mg, esta deverá ser administrada de forma fracionada. A seguinte tabela é um guia para a administração da dose diária inicial de *Epilenil*[®] (15 mg/kg/dia):

Peso corporal (kg)	Dose total diária (mg)	Número de cápsulas 250 mg, comprimidos revestidos 300 mg ou medidas de xarope		
		Dose 1	Dose 2	Dose 3
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2*
75-89,9	1250	2*	1	2*

* Por comodidade ao paciente poderão ser substituídas por 1 comprimido revestido de 500 mg.

Sempre que a administração for igual ou superior a 500 mg, deve-se considerar o uso de comprimidos revestidos de *Epilenil*[®] 500, pois permite maior comodidade ao paciente, pela ingestão de menor quantidade de unidades do medicamento. A medida que as doses de *Epilenil*[®] são aumentadas, os níveis sanguíneos de fenobarbital e hidantoinicos podem ser alterados (vide Interações Medicamentosas). Pacientes com irritação gastrointestinal podem ser beneficiados pela administração simultânea com alimentos, ou pela administração inicial de doses baixas, com aumento gradual das mesmas. *Epilenil*[®] é também apresentado na forma comprimido revestido de liberação entérica que diminui os efeitos adversos gastrointestinais. A forma de xarope é mais adequada para pacientes pediátricos ou aqueles que apresentem dificuldades de deglutição das formas orais sólidas.

Recomendações gerais de dosagem:

Pacientes idosos: Devido um decréscimo a depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes. A dosagem deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e fluidos, desidratação, sonolência e outros efeitos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou fluidos e em pacientes com sonolência excessiva.

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

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

Superdosagem:

Doses de valproato acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco e coma profundo. Fatalidade têm sido relatadas; no entanto, os pacientes têm se recuperado a partir de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/ml. Em situações de doses muito elevadas, a fração do medicamento não ligado à proteína é alta e hemodíálise ou hemodíálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção do medicamento. O benefício da lavagem gástrica ou emese, variarão com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o sistema nervoso central. Devido a naloxona poder teoricamente reverter os efeitos antiepiléticos do valproato, deve ser usada com precaução.

Pacientes idosos: Um estudo de pacientes idosos com demência revelou sonolência relacionada ao medicamento e descontinuação devido à sonolência. A dose inicial deverá ser reduzida nestes pacientes e reduções de dosagem ou descontinuação deverão ser consideradas para pacientes com sonolência excessiva.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Registro MS - 1.0974.0046
Fam. Resp.: Dr. Dante Alario Junior
CRF-SP nº 5.143

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade:
vide cartucho / rótulo.

BiOLAB

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido:
Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra - SP
CEP 06767-220 SAC 0800 7246522
CNPJ 49.875.433/0001-06
Indústria Brasileira

Cápsula:
Produzido por:
Colbrás Indústria e Comércio Ltda.
Estrada dos Estudantes, 349
CEP 06700-000 - Cotia - SP

Xarope:
Produzido por:
Laboratórios Stiefel Ltda.
Rua Prof. João C. Salem, 1081/1301
Guarulhos - SP - CNPJ 63.064.653/0001-54
Indústria Brasileira

FACA: 480x170mm

Epilenil[®]

valproato sódico / ácido valpróico



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Formas farmacêuticas e apresentações:

Comprimido revestido 300 mg. Caixa com 25 e 50 comprimidos.
Comprimido revestido 500 mg. Caixa com 25 e 50 comprimidos.
Cápsula. Caixa com 25 cápsulas.
Xarope. Frasco contendo 100 ml.

USO PEDIÁTRICO OU ADULTO.

Composição:

Comprimido revestido 300
Cada comprimido revestido contém:
valproato sódico (equivalente a 260 mg de ácido valpróico) 300 mg
Excipientes: amido, lactose, povidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio, copolímeros do ácido metacrílico, dióxido de titânio, silicato de magnésio, macrogol.

Comprimido revestido 500
Cada comprimido revestido contém:
valproato sódico (equivalente a 500 mg de ácido valpróico)..... 576 mg
Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, povidona, silicato de magnésio, estearato de magnésio, acetato de celulose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, dietiltiltalato.

Cápsula:
Cada cápsula contém:
ácido valpróico 250 mg
Excipientes: óleo de milho, óleo de ricínio, triglicêndes de cadeia média.

Xarope:
Cada ml contém:
ácido valpróico 50 mg
Veículo: glicerol, hidróxido de sódio, aroma de cereja, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, sacarose, sorbitol, corante vermelho Ponceau 4R, água purificada.



INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Epilenil[®] é um medicamento indicado para o tratamento de epilepsia. O tratamento com Epilenil[®] em alguns casos, pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se obterem os efeitos benéficos.

Mantenha *Epilenil[®]* em temperatura ambiente (15 a 30°C) e protegido da luz. Os comprimidos e as cápsulas também devem ser protegidos da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação. Não utilize medicamentos com a validade vencida.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando. Não utilize durante a gravidez e amamentação, a não ser sob expressa indicação médica.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento com *Epilenil[®]*. Não se deve tomar doses superiores às recomendadas pelo médico ou pela bula. Doses excessivas podem causar distúrbios de consciência, chegando até o coma. Nesses casos a pessoa deverá ser encaminhada imediatamente para cuidados médicos.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A doença e/ou seus sintomas poderão retornar. Medicamentos antiepiléticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises

graves, devido a grande possibilidade de precipitação de estado epilético seguido de hipoxia e perigo de vida. A interrupção repentina do tratamento com **Epilenil** cessará o efeito terapêutico o que pode ser danoso ao paciente devido às características da doença para a qual está indicado.

• Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como: náuseas, vômitos, queimação no estômago, dores de cabeça, falta de coordenação nos braços e pernas, queda passageira de cabelo, raramente depressão ou agressividade, fraqueza muscular e toxicidade para o fígado e pâncreas. Se durante o tratamento você sentir dor abdominal, náusea, vômitos e/ou diminuição do apetite podem ser sintomas de pancreatite e você deverá procurar seu médico imediatamente.

• **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

• Durante o tratamento com **Epilenil**[®], não tome bebidas alcoólicas.

• **Contra-indicações:** O produto não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou com doenças hepáticas.

• **Precauções:** Uma vez que este medicamento pode produzir depressão do sistema nervoso central (SNC), especialmente quando combinado com outras substâncias que apresentam o mesmo efeito (por exemplo álcool), os pacientes não devem ocupar-se de tarefas de risco, até que se tenha certeza de que estes pacientes não ficam sonolentos com o seu uso.

Atenção diabéticos: O xarope contém açúcar.

• Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

• Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

• **NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**



INFORMAÇÕES TÉCNICAS

• **Características:** O ácido valpróico é um ácido carboxílico denominado como ácido 2-propilpentanóico sendo sua fórmula empírica C8H16O2 e seu peso molecular 144. Apresenta-se como um líquido incolor, levemente insolúvel em água e muito solúvel em solventes orgânicos. O valproato de sódio é o sal sódico do ácido valpróico, designado como 2-propilpentanato de sódio e quimicamente designado como C8H15NaO2. O valproato de sódio tem um peso molecular de 166,2 e se apresenta como um pó higroscópico branco ou quase branco, cristalino e sem odor. É muito solúvel em água e etanol (96%) e praticamente insolúvel em éter. O ácido valpróico dissocia-se no ion valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro. Doses orais equivalentes de produtos contendo divalproato de sódio e ácido valpróico em cápsulas liberam quantidades equivalentes do ion valproato sistematicamente. Embora a taxa de absorção do ion valproato variar com a formulação administrada, condições de uso (jejum ou pós-prandial) e o método de administração (os conteúdos da cápsula podem ser espalhados nos alimentos ou a cápsula pode ser ingerida intacta), essas diferenças deverão ser de pouca importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado no uso crônico no tratamento de epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos com valproato em Tmáx e Cmáx poderão ser importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de dose única, o efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido de divalproato sódico (aumento em Tmáx de 4 para 8 horas) do que na absorção das cápsulas sprinkles de divalproato sódico (aumento em Tmáx de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrointestinal e flutuação das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia de valproato como um anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma vez ao dia a quatro vezes ao dia, assim como estudos em modelos

de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o determinante primário do controle da convulsão e aquelas diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não tem consequências conhecidas para a prática clínica. A co-administração de produtos contendo valproato com alimentos e substituição entre as várias formulações de divalproato de sódio e ácido valpróico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia. No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitoração tanto das condições clínicas como das concentrações de valproato plasmático.

A ligação do valproato às proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/ml para 18,5% com concentração de 130 mcg/ml. A ligação protéica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros medicamentos (por exemplo ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo fenitoína, carbamazepina, varfarina e tobutamida). As concentrações de valproato no fluido cérebro-espinhal aproximam-se das concentrações de valproato não ligado às proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).

O valproato é metabolizado quase que totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como um conjugado glucuronídico. Beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, contribuindo tipicamente para mais de 40% da dose. Usualmente, menos de 15 a 20% da dose é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina. A relação entre dose e concentração total de valproato não é linear, a concentração não aumenta proporcionalmente com a dose, mas saturam numa extensão menor devido às proteínas plasmáticas de ligação que se saturam. A cinética do medicamento não ligado é linear.

A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m³ e 11 L/1,73 m³, respectivamente. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m³ e 92 L/1,73 m³, respectivamente. A meia-vida de eliminação média para a monoterapia com valproato varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se primariamente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepiléticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitoração das concentrações dos antiepiléticos deverá ser mais rigorosa sempre que forem administrados concomitantemente ou não.

Crianças nos dois primeiros meses de vida tem uma marcada diminuição na capacidade de eliminação de valproato quando comparadas com crianças mais velhas e adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio das glucuronosiltransferases e outros sistemas de enzimas envolvendo eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido a diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo a meia-vida em crianças com menos de 10 dias variou entre 10 a 67 horas comparada com uma faixa de 7 a 13 horas em crianças com mais de dois meses. Pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos de idade) têm depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é ml/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.

Pacientes idosos (entre 66 e 89 anos de idade) têm uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 e 26). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos. Não existem diferenças na depuração em relação a área da superfície corporal ajustada entre homens e mulheres (4,8 ± 0,17 e 4,7 ± 0,07 L/h/1,73 m³, respectivamente). Os efeitos de diferentes raças na cinética do valproato não foram estudados.

Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída de 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda comparada com seis indivíduos normais. Neste estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 a 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitoração das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem ser substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto concentrações totais podem parecer normais. Uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado tem sido relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 ml/minuto); no entanto, a hemodíalise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. Portanto, ajustes de doses não são necessários em pacientes com insuficiência renal. A ligação protéica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitoração das concentrações totais pode ser enganosa.

A relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuidor é a concentração não linear de valproato ligado à proteína o qual afeta a depuração da medicação. Então, a monitorização do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/ml para 18% em 130 mcg/ml. Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.

O intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100mcg/ml de valproato total embora alguns pacientes possam ser controlados com menores ou maiores concentrações plasmáticas.

☞ **Indicações:** **Epilenil**[®] é indicado como terapêutica única ou auxiliar no tratamento de convulsões simples e complexo de ausência, incluindo pequeno mal. **Epilenil**[®] pode ser também usado associado em pacientes com convulsões de múltiplos tipos que inclui crises de ausência.

Ⓟ **Contra-indicações:** **Em pacientes com hipersensibilidade ao ácido valpróico e derivados ou aos outros componentes da fórmula. Pacientes com doenças ou disfunções hepáticas significativas.**

Ⓛ **Precauções e Advertências: Gerais:** Tem-se relatado hiperamonemia com ou sem letargia ou coma que pode estar presente na ausência de anormalidades das provas de função hepática. Elevação assintomática de amônia é mais comum do que elevação sintomática e quando presente, requer uma monitorização mais freqüente. Se sintomas clínicos significantes ocorrerem, a terapia com ácido valpróico poderá ser modificada ou descontinuada. Pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na agregação plaquetária, trombocitopenia e elevação das enzimas hepáticas, recomenda-se utilização de exames iniciais e periódicos para detecção de possíveis anormalidades. Uma vez que o valproato pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas da concentração plasmática de valproato e medicamentos concomitantes são recomendados durante a terapia inicial. Há estudos *in vitro* que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV em certas condições experimentais. A consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas *in vitro* é incerta para pacientes recebendo terapia anti-retroviral supressiva máxima. Entretanto, esses dados devem ser levados em consideração ao interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo valproato ou quando acompanhando clinicamente pacientes infectados por CMV.

Trombocitopenia: A freqüência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas aumentadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Num estudo clínico com divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50 mg/Kg/dia em média, apresentaram pelo menos um valor de plaquetas ≤ 75 x 10³/L. Aproximadamente metade desses pacientes tiveram o tratamento descontinuado, com retorno da contagem das plaquetas ao normal. Nos pacientes remanescentes, as contagens de plaquetas normalizaram-se com tratamento continuado. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia pareceu aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥ 110 mcg/ml (mulheres) ou ≥ 135 mcg/ml (homens). Evidência de hemorragia lesão ou um distúrbio de hemostasia/coagulação é uma indicação para redução da dose ou descontinuação da terapia. O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá; portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos. Por causa de relatos de trombocitopenia, inibição da fase secundária da agregação plaquetária e os parâmetros anormais de coagulação (por exemplo baixo fibrinogênio), contagem de plaquetas e testes de coagulação são recomendados antes do início da terapia e em

intervalos periódicos. Isto é recomendado para pacientes que estão recebendo divalproato de sódio antes da cirurgia planejada.

Pancreatite: Casos de pancreatite envolvendo risco à vida foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais para óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados, excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite ocorreu após nova tentativa com o valproato. Em estudos clínicos ocorreram dois casos de pacientes em 2416 pacientes sem etiologia alternativa. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos para dor abdominal, náusea, vômitos e/ou anorexia que podem ser sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o valproato deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

Carcinogênese, mutagênese e fertilidade: Observou-se aumento estatisticamente significante de fibrossarcomas subcutâneos em ratos Sprague Dawley, que recebiam altas doses de valproato por dois anos e de adenomas pulmonares benignos relacionados com a dose, em camundongos machos. O significado desses achados para os humanos não é conhecido no momento. Estudos com valproato, usando sistemas bacterianos e mamíferos, não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem o aumento na freqüência de aberrações cromossômicas (SCE) em um estudo citogenético *in vivo* em ratos. Aumento na freqüência de aberrações nas cromátides irmãs foi relatado em um estudo de crianças epiléticas recebendo valproato, mas esta associação não foi observada em estudos conduzidos com adultos. Houve algumas evidências de que a freqüência de SCE poderia estar associada com epilepsia. O significado biológico desse aumento não é conhecido. O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.

Gravidez: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Há múltiplos relatos na literatura clínica que indicam que o uso de medicamentos anticonvulsivantes em geral durante a gravidez, resulta em um aumento da incidência de defeitos congênitos no feto. Embora os dados sejam mais extensos com respeito à trimetadiona, parametadiona, fenitoína e fenobarbital, relatos indicam uma possível associação similar com o uso de outros medicamentos anticonvulsivantes. Portanto, medicações anticonvulsivantes só devem ser administradas a mulheres com potência para engravidar se demonstrarem claramente serem essenciais no tratamento de suas crises. De acordo com dados publicados e não publicados, o valproato pode produzir efeitos teratogênicos, como defeitos no canal neural (por exemplo, espinha bífida) em filhos de mulheres que estejam recebendo a medicação durante a gravidez. A incidência de defeitos no canal neural no feto pode ser aumentada em gestantes que recebem valproato durante o primeiro trimestre da gravidez. Centros de controle da doença nos Estados Unidos (CDC) tem estimado o risco de aproximadamente 1 a 2% de espinha bífida em crianças nascidas de mulheres expostas ao ácido valpróico. Outras anormalidades congêntas (defeitos crânio-faciais, malformações cardiovasculares e anormalidades envolvendo vários sistemas corporais) compatíveis ou incompatíveis com a vida, têm sido relatadas. A alta incidência de anomalias congêntas em mulheres com desordens convulsivas tratadas com medicações antiepiléticas não estabelece uma relação causa-efeito, pois existem problemas metodológicos intrínsecos na obtenção adequada de dados de teratogenicidade do medicamento em humanos, fatores genéticos ou condições próprias da epilepsia podem ser mais importantes na contribuição de anomalias congêntas do que a terapia medicamentosa. Pacientes recebendo valproato podem desenvolver anormalidades

de coagulação; uma paciente que tinha um fibrinogênio baixo quando recebeu múltiplos anticonvulsivantes, incluindo valproato, deu a luz a um recém nascido com afibrinogenia que morreu subsequentemente de hemorragia; portanto, se estiver sendo usado durante a gravidez, os parâmetros de coagulação deverão ser monitorizados cuidadosamente. Insuficiências hepáticas, resultando em mortes de um recém nascido e de um lactente, foram relatadas após o uso de valproato durante a gravidez. Estudos em animais também demonstram teratogenicidade induzida por valproato. Medicamentos antiepiléticos não deverão ser descontinuados abruptamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para prevenir crises mais severas devido a alta possibilidade de desenvolvimento do estado epilético com hipóxia concomitante e risco à vida. Em casos individuais onde a severidade e freqüência de crises são tais que a remoção da medicação não apresente um risco sério para o paciente, a descontinuação do medicamento pode ser considerado antes e durante a gravidez. No entanto, isso não pode ser subestimado para crises menores. Como para todo medicamento anticonvulsivante, antes de determinar administração ou suspensão do medicamento em casos de gravidez, o médico deverá ponderar os possíveis riscos contra os benefícios proporcionados pela medicação e avaliar se a gravidade e a freqüência dos distúrbios convulsivos não irão implicar perigo maior para a gestante e o feto. Se este medicamento for utilizado durante a gravidez ou se a paciente tornar-se grávida durante a administração do medicamento, a paciente deverá ser avaliada em relação ao potencial risco para o feto. Testes para detectar defeitos do canal neural e outros usando procedimentos atualmente aceitos deverão ser considerados como parte da rotina pré-natal em mulheres em idade fértil recebendo valproato.

Lactação: O valproato é excretado no leite materno. As concentrações no leite materno foram relatadas sendo de 1% a 10% das concentrações séricas. Não se sabe qual efeito isto teria sobre um bebê lactente. Deve-se levar em consideração a interrupção da amamentação quando o divalproato de sódio for administrado a uma mulher lactante.

Pediatria: Experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos tem um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o ácido valpróico deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzima, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valpróico não ligado e valor rotulado total. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valpróico. A interpretação das concentrações de ácido valpróico em crianças deverá considerar os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligações às proteínas.

Geriatría (Idosos): Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relataram lesão accidental, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato ocasionalmente foi associado com os dois últimos eventos. Não está claro que esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças pré-existentes de uso de medicamentos concomitantes entre esses pacientes. **Sonolência:** Num estudo duplo-cego multicêntrico com valproato em pacientes idosos com demência (idade média = 83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125 mg/dia para uma dose alvo de 20 mg/Kg/dia. Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência comparados ao placebo e, embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devido a sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade) houve consumo nutricional reduzido associado a perda de peso. Houve uma tendência

dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior uréia sanguínea. Em pacientes idosos, a dosagem deveria ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros efeitos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato deveriam ser consideradas em pacientes com menor consumo de fluidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Insuficiência hepática: Casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade têm ocorrido em pacientes recebendo ácido valpróico. Estes incidentes usualmente têm ocorrido durante os primeiros seis meses de tratamento. Hepatotoxicidade séria ou total pode ser precedida por sintomas não específicos como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia, vômitos e perda do controle das crises. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas. Testes de função hepática deverão ser realizados antes do início da terapia e a intervalos freqüentes após iniciada, especialmente durante os primeiros seis meses. No entanto, os médicos não devem confiar totalmente na bioquímica sérica, uma vez que estes exames podem estar anormais sendo portanto fundamental a realização de história clínica e exames físicos periódicos. Deve-se ter muito cuidado quando valproato for administrado a pacientes com história de doença hepática. Pacientes com múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congêntas, aqueles com doença convulsiva severa associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade têm um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aqueles com condições anteriormente mencionadas. Os benefícios da terapia devem ser avaliados em relação aos riscos. Devido ao maior risco de hepatotoxicidade em crianças com menos de dois anos de idade, recomenda-se que o valproato seja usado como agente único. Acima deste grupo de idade, a experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente em pacientes mais velhos. A medicação deve ser descontinuada imediatamente na presença de disfunção hepática significante, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção hepática tem progredido apesar da descontinuação do medicamento.



Interações Medicamentosas: - *efeitos de medicamentos co-administrados na depuração do valproato:* As medicações que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aquelas que elevam os níveis de glucuronil transferase, podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração do valproato. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato porque a oxidação mediada por microsossomos do citocromo P450 é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparado à glucuronidação e beta-oxidação. Devido a estas alterações na depuração de valproato, a sua monitorização e as concentrações de medicações concomitantes deverão ser aumentadas sempre que medicações indutoras de enzimas forem introduzidas ou retiradas. A lista seguinte oferece informações sobre o potencial ou a influência sobre uma série de medicações comumente prescritas ou usadas, sobre a farmacocinética do valproato. A lista não é completa, uma vez que novas interações estão sendo continuamente declaradas. **Medicamentos com importante potencial de interação:** - ácido acetilsalicílico: Um estudo envolvendo a co-administração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas a pacientes pediátricos revelou um decréscimo na proteína ligada e uma inibição do metabolismo do valproato. A fração livre do valproato aumenta quatro vezes na presença do ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato administrado como monoterapia. Cuidados devem ser observados se valproato e aspirina foram administrados concomitantemente. - felbamato: Um decréscimo da dosagem de valproato pode ser necessário quando a terapia com felbamato for iniciada. Doses baixas de valproato podem ser necessárias quando usado concomitantemente com felbamato. - rifampicina: Um estudo envolvendo a administração de uma dose única de valproato (7 mg/Kg) 36 horas após cinco noites de doses diárias com rifampicina (600 mg) revelou um aumento de 40% na depuração oral do valproato. Ajustes de doses podem ser necessários quando for administrado junto com rifampicina.