

## VALPROAT – propunere protocol

1. Denumire științifică  
Acidum valproicum și săruri
2. Clasa de medicamente de care aparține  
Anticonvulsivant/timostabilizator (ATC: N03AG01)
3. Profil farmacologic (4, pg. 711)  
blochează canalele de sodiu voltaj dependente  
crește concentrația cerebrală de acid gamma-amino-butaric (GABA)
4. Farmacocinetica (2, 4, pg 713)  
Concentrație plasmatică maximă la 1-4 ore de la ingestie (valproat de sodiu și acid valproic), 2-3 ore (acid valproic),  $8,2 \pm 2,5$  ore (valproat de sodiu)  
  
Timp de înjumătățire plasmatică 8-20 ore (valproat de sodiu și acid valproic), 10-15 ore (acid valproic), aprox 15 ore (valproat de sodiu)  
  
Concentrația constantă plasmatică se obține la 3-5 zile de tratament (valproat de sodiu și acid valproic), 2-4 zile (acid valproic). 3-4 zile (valproat de sodiu)  
  
Metabolizat în principal de către ficat, depinzând în proporție de aproximativ 25% de sistemul CYP450.
5. Mecanism de acțiune (4, pg 711) (2)  
Blochează canalele de sodiu voltaj dependente  
Potentarea transmisiei GABA-ergice
6. Dozare (2, 22):  
Doza se stabilește în mod individual funcție de vârstă, greutate, tolerabilitate și efect terapeutic.  
Formulele terapeutice cu eliberare prelungită pot fi administrate o dată sau de două ori pe zi.  
Doza medie zilnică 1000-2000mg.
7. Indicații:  
Tratamentul episoadelor maniacale din tulburarea afectivă bipolară, atunci când tratamentul cu litiu este contraindicat sau nu este tolerat (1,2).  
Prevenția episoadelor maniacale: continuarea tratamentului după episodul maniacal poate fi luată în considerare la pacienții care au răspuns la tratamentul cu valproat de sodiu în episodul maniacal acut. (1, 2)

#### 8. Alte indicatii:

1. Episoadele mixte din tulburarea afectiva bipolară – tratamentul episoadelor, prevenirea recurentelor, in monoterapie sau in combinatii (3: pag. 1, 14, 23, 26, 33, 36-38) (4: pag. 711) (5, pag. 374) (6, pag. 8) (9: pag. 522) (10: pag. 16) (11: pag. 262) (15: pag.18)
2. Tulburarea afectiva bipolară cu ciclare rapida (5: pag. 374) (7: pag. 198) (10: pag.11, 18) (15)
3. Episoade depresive din tulburarea afectiva bipolară (6: pag. 1, 9 ) (7: pag. 198, 219) (11: pag. 259) (8: pag. 11, 25) , (9, pag: 503-505, 525) (15) episoadele hipomaniacale din tulburarea afectiva bipolară (8: pag.22)
4. Tratament de mentinere, de prevenire a recaderilor in tulburarea afectiva bipolară (6: pag. 1, 14) (7: pag. 225, 226) (8: pag. 10, 28) (9: pag 506, 530-532) (10: pag. 11, 18) (11: pag. 262) (15)
5. Tulburari anxioase: - Tulburarea de panica, linia a treia – monoterapie/combinatii (16); (17-grad recomandare patru).
  - Tulburarea de anxietate sociala, linia a treia (16).
  - Tulburarea de anxietate generalizata, linia a treia (16).
6. Tulburarea de personalitate borderline: simptome afective - indicatie de linia a 2-a (12: pag. 11, 26), simptome legate de controlul impulsurilor (12: pag. 12, 28), (13: pag. 183, 185)
7. Schizofrenie: - adaugat la antipsihotice, in special cand exista o componenta afectiva a bolii (18); doar ca adjuvant la antipsihotice pentru anumite grupe de pacienti (19); adjuvant la antipsihotice - la pacientii cu comportament violent sau cu agitatie (20) (21) (Grad de recomandare 5, 14: pag. 357).

#### 9. Efecte secundare frecvente: (1) (2)

Efectele adverse sunt cel mai adesea dependente de doza. Cele mai frecvente constau in: tulburari gastro-intestinale (greață, varsături, gastralgii, diaree), tulburari hematologice si limfatice (trombocitopenie moderata, anemie), modificari ale greutatii: fie cresterea in greutate care este un factor de risc pentru aparitia sindromului de ovar polichistic, fie scaderea in greutate, modificari ale apetitului, afectarea atentiei si memoriei, somnolenta, stare confuzionala, nistagmus, ameteli, modificari ale valorilor testelor hepatice (ex cresterea transaminazelor), leziuni hepatice, tremor, tulburari extrapiramidale, surditate, caderea parului, hipersensibilitate cutanata, hiponatremie, echimoze, hemoragii, dismenoree.

#### 10. Supradoză: (7: pag.661)

Toxicitate moderata in caz de supradozaj. Este neclar care este cea mai mica doza care cauza decesul, dar probabil mai mult de 20g. Dozele de peste 400mg/kg cauzeaza toxicitate severa. Semne si simptome ale supradozajului constau in: somnolenta, coma, edem cerebral, deprimare respiratorie, discrazie sanguina, hipotensiune, hipotermie, convulsii, dezechilibru electrolitic (hiperamoniemie)

11. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut: (4, pg 714-715), (1), (2)

- afectare renală: poate fi necesară scăderea dozei
- afectare hepatică: nu se recomandă în afecțiuni hepatice severe
- afectare cardiacă: nu necesită modificarea dozei
- varstnici: riscul de apariție a sedării necesită în general doze mai mici comparativ cu adulții tineri, sănătoși.

Valproatul nu trebuie utilizat la persoanele de sex feminin aflate la vârstă fertilă sau la gravide din cauza riscului teratogen ridicat și a riscului de apariție a tulburărilor de dezvoltare la nou născuții expuși în utero la valproat.

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri de contracepție eficiente pe toată durata tratamentului cu valproat și să fie informate cu privire la riscurile utilizării oricărei forme de valproat.

La femeile care utilizează valproat s-a raportat apariția amenoreei, ovarelor polichistice și creșterea concentrațiilor plasmatice de testosteron. De asemenea, valproatul poate afecta fertilitatea la bărbați.

-sarcină: categorie de risc D. Administrarea valproatului în timpul sarcinii este asociată cu risc crescut de malformații congenitale și tulburări de dezvoltare a copiilor expuși în utero la valproat, motiv pentru care, pe perioada sarcinii, se recomandă întreruperea tratamentului cu valproat

-alăptare: valproatul trece în laptele matern, motiv pentru care se recomandă trecerea pe hrănirea artificială sau întreruperea tratamentului.

12. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (alimente, fumat, etc). (4, pg 732) (2)

Deoarece valproatul poate potența efectul neurolepticelor, antidepressivelor și benzodiazepinelor se recomandă monitorizare clinică și ajustarea dozelor atunci când este cazul.

Nivelul plasmatic al valproatului poate fi crescut de către următoarele medicamente: aspirina, clorpromazina, fluoxetina, fluvoxamina, topiramat, cimetidina, eritromicina, ibuprofen.

Nivelul plasmatic al valproatului poate fi scăzut de administrarea concomitentă a următoarelor medicamente: carbamazepina, fenitoina, fenobarbital.

Valproatul poate determina creșterea nivelului plasmatic al următoarelor medicamente: fenobarbital, lamotrigina, zidovudina, rufinamida, anticoagulante orale, etosuximidei, lorazepam, primidona, propofol.

Valproatul poate determina scăderea nivelului plasmatic al olanzapinei.

Referințe:

1. EMA - "Questions and answers on the review of medicines containing valproate for use in bipolar disorder" (EMA-H-A-31-1163Q&A-FINAL)

- [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate\\_6\\_12/human\\_referral\\_000321.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_6_12/human_referral_000321.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

- [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate/human\\_referral\\_000187.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate/human_referral_000187.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Valproate\\_6\\_12/WC500130185.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_6_12/WC500130185.pdf)

EMA - "PRAC recommends new measures to avoid valproate exposure in pregnancy New restrictions on use; pregnancy prevention programme to be put in place", 9 February 2018, EMA/67672/2018.

<file:///C:/Users/Roxana/Downloads/PRACValproate09.02.2018.pdf>

2. ANMDM - Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman (Convulex RCP\_5921\_31.03.13, Depakine RCP\_8141\_29.12.06, Depakine Chrono RCP\_1671\_25\_05\_09, Orfiril long RCP\_8680\_23\_02\_16, Valepil sirop RCP\_9063\_13.06.16)

<https://www.anm.ro/nomenclator/medicamente?dci=acidum>

[%20valproicum&order=dci&direction=asc&page=1](https://www.anm.ro/nomenclator/medicamente?dci=acidum%20valproicum&order=dci&direction=asc&page=1)

3. Grunze H. et al. & on behalf of the Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2017): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder, The World Journal of Biological Psychiatry, nov. 2017. <http://dx.doi.org/10.1080/15622975.2017.1384850>

4. Stahl SM, Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescribers Guide. 5<sup>th</sup> edition, New York: Cambridge University Press, 2014.

5. Stahl SM, Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, 4<sup>th</sup> edition, New York: Cambridge University Press, 2013.

6. Yatham LN, et. al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord 2013; 15: 1–44. 2012 John Wiley & Sons A/S. Published by Blackwell Publishing Ltd.

7. The Maudsley, Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12<sup>th</sup> edition, Oxford: Wiley Blackwell, 2015.

8. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar Disorder Assessment and Management Clinical Guideline, 2014 <http://nice.org.uk/guidance/cg185>.

9. GM Goodwin et al.: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology, Journal of Psychopharmacology 2016, Vol. 30(6) 495 –553.

10. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, Second Edition, 2002.

11. Glen O. Gabbard, Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders Fifth Edition, American Psychiatric Publishing, 2014.

12. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder, 2001.

13. British Association of Psychopharmacology, Fundamentals of Clinical Psychopharmacology, 4<sup>th</sup> edition, London, New York: CRC Press, 2016

14. Hasan A. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance, The World Journal of Biological Psychiatry, 2012; 13: 318–378

15. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, Bipolar Disorders. 2018;1–74.

16. Katzman M. A., Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders, BMC Psychiatry 2014, 14(Suppl 1):S1 <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/S1/S1>
17. Bandelow B. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders-First Revision, The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248-312.
18. Galletly C., Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2016, Vol. 50(5) 1-117.
19. German society for psychiatry and psychotherapy, Psychosomatics and Neurology/DGPPN Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde S3 Treatment Guideline Schizophrenia (2006)/ S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie (2006).
20. Working Group of the Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder. Mental Health Forum, coordination. Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder. Madrid: Quality Plan for the National Health System of the Ministry of Health and Consumer Affairs. Agency for Health Technology Assessment and Research, 2009. Clinical Practice Guideline: CAHTA. Number 2006/05-2.
21. Haute Autorité de santé, GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE , SCHIZOPHRÉNIES Juin 2007, [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
22. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society, British National Formulary 73 March 2017, Royal Pharmaceutical Society, BMJ Group.