DIVALPROEX SODIUM

kaplet salut enterik

KBDIM000100

PERINGATAN: REAKSI MERUGIKAN YANG MENGANCAM NYAWA

Hepatotoksisitas

Populasi Umum: **Gagal hati yang mengakibatkan kematian telah terjadi pada pasien yang menerima *valproate* dan turunannya. Insiden ini biasanya terjadi selama enam bulan pertama pengobatan. Hepatotoksisitas yang serius atau fatal dapat didahului oleh gejala-gejala non-spesifik seperti malaise, kelemahan, letargi, edema wajah, anoreksia, dan muntah. Pada pasien epilepsi, hilangnya kontrol kejang juga dapat terjadi. Pasien harus dipantau secara ketat untuk melihat gejala-gejala ini. Tes serum hati harus dilakukan sebelum terapi dan secara berkala setelahnya, terutama selama enam bulan pertama (lihat PERINGATAN DAN PERHATIAN).**

Anak-anak di bawah usia dua tahun memiliki risiko hepatotoksisitas fatal yang jauh lebih tinggi, terutama mereka yang menggunakan beberapa anti-konvulsan, mereka yang memiliki kelainan metabolik kongenital, mereka yang memiliki gangguan kejang berat disertai retardasi mental, dan mereka yang memiliki penyakit otak organik. Ketika *divalproex sodium* digunakan pada kelompok pasien ini, penggunaannya harus sangat hati-hati dan sebagai agen tunggal. Manfaat terapi harus dipertimbangkan dibandingkan dengan risikonya. Insiden hepatotoksisitas fatal menurun secara bermakna pada kelompok pasien yang semakin tua.

Pasien dengan Penyakit Mitokondria: **Terdapat peningkatan risiko gagal hati akut akibat *valproate* dan kematian yang diakibatkannya pada pasien dengan sindrom neurometabolik herediter yang disebabkan oleh mutasi DNA gen *DNA Polymerase* γ (POLG) mitokondria (misalnya Sindrom Alpers-Huttenlocher). *Divalproex sodium* dikontraindikasikan pada pasien yang diketahui memiliki gangguan mitokondria akibat mutasi POLG dan anak-anak di bawah usia dua tahun yang secara klinis dicurigai memiliki gangguan mitokondria (lihat KONTRAINDIKASI). Pada pasien di atas usia dua tahun yang secara klinis dicurigai memiliki penyakit mitokondria herediter, *divalproex sodium* hanya boleh digunakan setelah anti-konvulsan lain gagal. Kelompok pasien yang lebih tua ini harus dipantau secara ketat selama pengobatan dengan *divalproex sodium* untuk mengetahui perkembangan cedera hati akut dengan penilaian klinis rutin dan pemeriksaan serum hati. Skrining mutasi POLG harus dilakukan sesuai dengan praktik klinis terkini (lihat PERINGATAN DAN PERHATIAN).**

Risiko pada Janin

Valproate **dapat menyebabkan malformasi kongenital mayor, terutama defek *neural tube* (misalnya, spina bifida). Selain itu, *valproate* dapat menyebabkan penurunan skor IQ setelah pajanan di dalam kandungan.**

Valproate **hanya boleh digunakan untuk mengobati wanita hamil yang menderita epilepsi jika pengobatan lain gagal mengendalikan gejalanya atau tidak dapat diterima.**

Valproate **tidak boleh diberikan kepada wanita usia subur kecuali jika obat tersebut penting untuk penanganan kondisi medisnya. Hal ini terutama penting ketika penggunaan *valproate* dipertimbangkan untuk kondisi yang biasanya tidak terkait dengan cedera permanen atau kematian (misalnya, migrain). Wanita harus menggunakan kontrasepsi yang efektif selama menggunakan *valproate* (lihat PERINGATAN DAN PERHATIAN).**

Panduan obat yang menjelaskan risiko *valproate* tersedia untuk pasien (lihat *Informasi Konseling Pasien*).

Pankreatitis

Kasus pankreatitis yang mengancam jiwa telah dilaporkan pada anak-anak dan dewasa yang menerima *valproate*. Beberapa kasus digambarkan sebagai hemoragi dengan perkembangan cepat dari gejala awal hingga kematian. Kasus-kasus telah dilaporkan segera setelah penggunaan awal serta setelah beberapa tahun penggunaan. Pasien dan pendamping pasien harus diperingatkan bahwa nyeri perut, mual, muntah, dan/atau anoreksia dapat menjadi gejala pankreatitis yang memerlukan evaluasi medis segera. Jika pankreatitis terdiagnosis, *valproate* biasanya harus dihentikan. Pengobatan alternatif untuk kondisi medis yang mendasarinya harus dimulai sesuai indikasi klinis (lihat PERINGATAN DAN PERHATIAN).

KOMPOSISI OBAT

Setiap kaplet salut enterik mengandung:

Divalproex sodium setara dengan *valproic acid* .... 250 mg

Bahan Tambahan

Alcohol, Crospovidone, Pregelatinized Starch, Microcrystalline Cellulose, Colloidal Silicon Dioxide, Povidone, Corn Starch, Aqueous Acrylic Enteric System (Methacrylic Acid Copolymers, Triethyl Citrate, Talc, Titanium Dioxide, Silica, Sodium Lauryl Sulfate, Sodium Bicarbonate, Indigotine, Tartrazine, Sunset Yellow FCF, Iron Oxide Yellow)

Pemerian

Kaplet *oblong shallow convex* berwarna oranye muda, polos pada kedua sisi.

Golongan Obat

Obat Keras

CARA KERJA OBAT, FARMAKODINAMIK, DAN FARMAKOKINETIK

Farmakodinamik

Kelompok farmakoterapeutik:

Obat anti-konvulsan dan penstabil *mood*

Kode ATC: N03AG01

Divalproex sodium adalah senyawa koordinasi stabil yang terdiri dari *sodium valproate* dan *valproic acid* dalam hubungan molar 1:1 dan terbentuk selama netralisasi parsial *valproic acid* dengan 0,5 ekuivalen sodium hydroxide.

Divalproex sodium secara kimia disebut sebagai sodium *hydrogen bis(2-propylpentanoate)*. *Divalproex sodium* memiliki berat molekul 310,41 dan berbentuk bubuk putih dengan bau khas. Rumus empirisnya adalah $C_{16}H_{31}NaO_4$.

Mekanisme kerja dan sifat farmakodinamik

Divalproex sodium terdisosiasi menjadi ion *valproate* di saluran cerna. Mekanisme *valproate* dalam memberikan efek terapeutiknya belum diketahui. Aktivitasnya pada epilepsi diduga berkaitan dengan peningkatan konsentrasi asam *gamma-aminobutyric acid* (GABA) di otak.

Studi Klinik

Epilepsi

Kejang Parsial Kompleks (CPS)

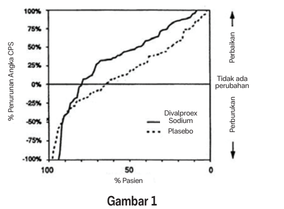
Efikasi *divalproex sodium* dalam menurunkan kejadian kejang parsial kompleks (CPS) yang terjadi sendiri atau bersamaan dengan jenis kejang lain telah dibuktikan dalam dua uji klinik dengan kontrol. Dalam satu studi multiklinik dengan kontrol plasebo yang menggunakan desain *add-on* (terapi tambahan), 144 pasien yang terus mengalami delapan atau lebih CPS per delapan minggu selama periode delapan minggu monoterapi dengan dosis *carbamazepine* atau *phenytoin* yang cukup untuk memastikan konsentrasi plasma dalam "rentang terapeutik", secara acak mendapat, selain obat anti-epilepsi (AED) awal mereka, *divalproex sodium* atau plasebo. Pasien yang diberikan secara acak akan dipantau selama total 16 minggu. Tabel 1 menyajikan temuannya.

Tabel 1
Studi Terapi Tambahan, Median Kejadian CPS per 8 Minggu

Terapi Tambahan	Jumlah Pasien	Kejadian Awal	Kejadian Eksperimental
Divalproex sodium	75	16,0	8,9*
Plasebo	69	14,5	11,5

*Penurunan dari nilai awal yang bermakna secara statistik lebih besar pada *divalproex sodium* dibandingkan plasebo dengan nilai p≤0,05

Gambar 1 menyajikan proporsi pasien (sumbu X) yang persentase penurunan tingkat kejang parsial kompleks dari awal setidaknya sama besarnya dengan yang ditunjukkan pada sumbu Y dalam studi terapi tambahan. Penurunan persentase positif menunjukkan perbaikan (yaitu, penurunan frekuensi kejang), sementara penurunan persentase negatif menunjukkan perburukan. Dengan demikian, dalam tampilan seperti ini, kurva untuk pengobatan yang efektif bergeser ke kiri kurva untuk plasebo. Gambar ini menunjukkan bahwa proporsi pasien yang mencapai tingkat perbaikan tertentu secara konsisten lebih tinggi untuk *divalproex sodium* dibandingkan dengan plasebo. Misalnya, 45% pasien yang diobati dengan *divalproex sodium* mengalami penurunan tingkat kejang parsial kompleks ≥50% dibandingkan dengan 23% pasien yang diobati dengan plasebo.



Gambar 1

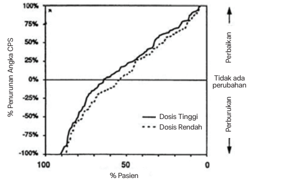
Studi kedua menilai kapasitas *divalproex sodium* untuk menurunkan kejadian CPS ketika diberikan sebagai satu-satunya AED. Studi ini membandingkan kejadian CPS di antara pasien yang diacak ke dalam kelompok pengobatan dosis tinggi atau rendah. Pasien memenuhi syarat untuk masuk ke fase perbandingan secara acak dari studi ini hanya jika: 1) mereka terus mengalami dua atau lebih CPS per empat minggu selama periode monoterapi 8 hingga 12 minggu dengan dosis AED yang memadai (yaitu, *phenytoin*, *carbamazepine*, *phenobarbital*, atau *primidone*); dan 2) mereka berhasil melakukan transisi selama interval dua minggu ke *divalproex sodium*. Pasien yang memasuki fase acak kemudian dibawa ke dosis target yang ditetapkan, secara bertahap mengurangi AED bersamaan mereka dan diikuti untuk interval selama 22 minggu. Namun, kurang dari 50% pasien yang diacak menyelesaikan studi. Pada pasien yang dikonversi ke monoterapi *divalproex sodium*, rerata konsentrasi total *valproate* selama monoterapi adalah 71 dan 123 mcg/mL pada kelompok dosis rendah dan dosis tinggi. Tabel 2 menyajikan temuan untuk semua pasien yang secara acak menjalani setidaknya satu penilaian pasca-pengacakan.

Tabel 2
Studi Monoterapi, Median Kejadian CPS per 8 Minggu

Terapi	Jumlah Pasien	Kejadian Awal	Kejadian Fase Acak
Divalproex Sodium Dosis Tinggi	131	13,2	10,7*
Divalproex Sodium Dosis Rendah	134	14,2	13,8

*Penurunan dari nilai awal yang bermakna secara statistik lebih besar pada dosis tinggi dibandingkan dosis rendah dengan nilai p≤0,05

Gambar 2 menyajikan proporsi pasien (sumbu X) yang persentase penurunan tingkat kejang parsial kompleks dari awal setidaknya sama besarnya dengan yang ditunjukkan pada sumbu Y dalam studi monoterapi. Persentase penurunan positif menunjukkan perbaikan (yaitu, penurunan frekuensi kejang), sementara persentase penurunan negatif menunjukkan perburukan. Dengan demikian, dalam tampilan seperti ini, kurva untuk pengobatan yang lebih efektif bergeser ke kiri kurva untuk pengobatan yang kurang efektif. Gambar ini menunjukkan bahwa proporsi pasien yang mencapai tingkat penurunan tertentu secara konsisten lebih tinggi untuk *divalproex sodium* dosis tinggi dibandingkan dengan *divalproex sodium* dosis rendah. Misalnya, ketika beralih dari monoterapi *carbamazepine*, *phenytoin*, *phenobarbital*, atau *primidone* ke monoterapi *divalproex sodium* dosis tinggi, 63% pasien tidak mengalami perubahan atau mengalami penurunan tingkat kejang parsial kompleks dibandingkan dengan 54% pasien yang mendapat *divalproex sodium* dosis rendah.



Gambar 2

Dalam uji klinik *divalproex sodium* sebagai monoterapi pada pasien epilepsi, 34/126 pasien (27%) yang mendapat rata-rata sekitar 50 mg/kg/hari, memiliki setidaknya satu nilai trombosit ≤ 75×10^9/L. Sekitar setengah dari pasien ini dihentikan pengobatannya, dengan jumlah trombosit kembali normal. Pada pasien lainnya, jumlah trombosit kembali normal dengan pengobatan yang dilanjutkan. Dalam studi ini, kemungkinan trombositopenia tampak meningkat secara bermakna pada konsentrasi *valproate* total ≥110 mcg/mL (wanita) atau ≥135 mcg/mL (pria).

Dalam uji klinik tersamar ganda dan multisenter *valproate* pada pasien lanjut usia dengan demensia (usia rerata 83 tahun), dosis ditingkatkan sebesar 125 mg/hari hingga mencapai dosis target 20 mg/kg/hari. Proporsi pasien dengan *valproate* yang mengalami somnolen secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan plasebo, dan meskipun tidak bermakna secara statistik, terdapat proporsi pasien yang mengalami dehidrasi yang lebih tinggi.

Penghentian penggunaan obat karena somnolen juga secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan plasebo. Pada beberapa pasien yang mengalami somnolen (sekitar setengahnya), terdapat penurunan asupan nutrisi dan penurunan berat badan. Terdapat kecenderungan pasien yang mengalami kejadian ini memiliki konsentrasi albumin awal yang lebih rendah, bersihan *valproate* yang lebih rendah, dan BUN yang lebih tinggi.

Farmakokinetik

Absorpsi/Bioavailabilitas

Dosis oral yang setara dari produk *divalproex sodium* dan kapsul *valproic acid* memberikan jumlah ion *valproate* yang setara secara sistemik. Meskipun laju absorpsi ion *valproate* dapat bervariasi tergantung pada formulasi yang diberikan (cair, padat, atau tabur), kondisi penggunaan (misalnya, puasa atau pasca-makan) dan metode pemberian (misalnya, apakah isi kapsul ditaburkan pada makanan atau kapsul diminum utuh), perbedaan-perbedaan ini seharusnya tidak terlalu penting secara klinis dalam kondisi kadar mantap yang dicapai pada penggunaan kronik dalam pengobatan epilepsi. Namun, ada kemungkinan bahwa perbedaan Tmaks dan Cmaks di antara berbagai produk *valproate* dapat menjadi penting pada awal pengobatan. Misalnya, dalam studi dosis tunggal, efek makan memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap laju absorpsi tablet *divalproex sodium* (peningkatan Tmaks dari empat menjadi delapan jam) dibandingkan dengan absorpsi kapsul tabur *divalproex sodium* (peningkatan Tmaks dari 3,3 menjadi 4,8 jam).

Meskipun laju absorpsi dari saluran cerna dan fluktuasi konsentrasi plasma *valproate* bervariasi tergantung pada regimen dosis dan formulasi, efikasi *valproate* sebagai anti-konvulsan pada penggunaan kronik kemungkinan besar tidak akan terpengaruh. Pengalaman penggunaan regimen dosis sekali sehari hingga empat kali sehari, serta studi pada model epilepsi primata yang melibatkan infus laju konstan, menunjukkan bahwa bioavailabilitas sistemik harian total (tingkat absorpsi) merupakan penentu utama kontrol kejang dan bahwa perbedaan rasio konsentrasi puncak dan *trough* plasma antara formulasi *valproate* tidak bermakna dari sudut pandang klinis praktis. Belum diketahui apakah laju absorpsi memengaruhi efikasi *valproate* sebagai agen anti-manik atau anti-migrain.

Pemberian produk *valproate* oral bersamaan dengan makanan dan substitusi berbagai formulasi *divalproex sodium* dan *valproic acid* seharusnya tidak menimbulkan masalah klinis dalam penatalaksanaan pasien epilepsi (lihat bagian **POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN**). Meskipun demikian, setiap perubahan dosis, penambahan, atau penghentian obat-obatan bersamaan biasanya harus disertai dengan pemantauan ketat terhadap status klinis dan konsentrasi plasma *valproate*.

Distribusi

Ikatan Protein

Ikatan protein plasma *valproate* bergantung pada konsentrasi dan fraksi bebasnya meningkat dari sekitar 10% pada 40 mcg/mL menjadi 18,5% pada 130 mcg/mL. Ikatan protein *valproate* berkurang pada lanjut usia, pasien dengan penyakit hati kronik, pasien dengan gangguan fungsi ginjal, dan pada penggunaan obat lain (misalnya, *aspirin*). Sebaliknya, *valproate* dapat menggantikan obat-obatan tertentu yang terikat protein (misalnya, *phenytoin*, *carbamazepine*, *warfarin*, dan *tolbutamide*) (lihat bagian **INTERAKSI OBAT** untuk informasi lebih lanjut tentang interaksi farmakokinetik *valproate* dengan obat lain).

Distribusi SSP

Konsentrasi *valproate* dalam cairan serebrospinal (CSF) mendekati konsentrasi tidak terikat dalam plasma (sekitar 10% dari konsentrasi total).

Transfer plasenta (lihat bagian **FERTILITAS, KEHAMILAN, DAN MENYUSUI**)

Valproate melewati sawar plasenta pada spesies hewan dan manusia:

- Pada spesies hewan, *valproate* melewati plasenta pada tingkat yang sama seperti pada manusia.
- Pada manusia, beberapa publikasi telah menilai konsentrasi *valproate* di tali pusat neonatus saat persalinan. Konsentrasi serum *valproate* di tali pusat, yang menunjukkan konsentrasi pada janin, serupa atau sedikit lebih tinggi daripada konsentrasi pada ibu.

Metabolisme

Valproate dimetabolisme hampir seluruhnya oleh hati. Pada pasien dewasa yang menjalani monoterapi, 30-50% dari dosis yang diberikan dijumpai dalam urin sebagai konjugat *glucuronide*. β-oksidasi mitokondria merupakan jalur metabolisme utama lainnya, yang biasanya mencakup lebih dari 40% dosis. Biasanya, kurang dari 15-20% dosis dieliminasi oleh mekanisme oksidatif lainnya. Kurang dari 3% dosis yang diberikan diekskresikan di urin dalam bentuk utuh. Hubungan antara dosis dan konsentrasi total *valproate* bersifat non-linier, konsentrasi tidak meningkat secara proporsional terhadap dosis, melainkan meningkat pada tingkat yang lebih rendah karena ikatan protein plasma jenuh. Kinetika obat yang tidak terikat bersifat linier.

Ekskresi

Rerata bersihan plasma dan volume distribusi untuk *valproate* total adalah 0,56 L/jam/1,73 m^2 dan 11 L/1,73 m^2. Rerata bersihan plasma dan volume distribusi untuk *valproate* bebas adalah 4,6 L/jam/1,73 m^2 dan 92 L/1,73 m^2. Waktu paruh terminal rerata untuk monoterapi *valproate* berkisar antara 9 hingga 16 jam setelah pemberian dosis oral 250 hingga 1.000 mg.

Perkiraan yang dikutip terutama berlaku untuk pasien yang tidak mengonsumsi obat yang memengaruhi sistem enzim metabolisme hati. Misalnya, pasien yang mengonsumsi obat anti-epilepsi penginduksi enzim (*carbamazepine*, *phenytoin*, dan *phenobarbital*) akan membersihkan *valproate* lebih cepat. Karena perubahan bersihan *valproate* ini, pemantauan konsentrasi anti-epilepsi harus ditingkatkan setiap kali anti-epilepsi bersamaan diberikan atau dihentikan.

Populasi Khusus

Geriatri

Kemampuan pasien lanjut usia (rentang usia: 68 hingga 89 tahun) untuk mengeliminasi *valproate* telah terbukti berkurang dibandingkan dengan dewasa muda (rentang usia: 22 hingga 26 tahun). Bersihan intrinsik berkurang sebesar 39%; fraksi bebas *valproate* meningkat sebesar 44%. Oleh karena itu, dosis awal harus dikurangi pada lanjut usia (lihat bagian **POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN**).

Pediatri

Pasien anak hingga usia 10 tahun memiliki bersihan *valproate* 50% lebih tinggi yang dinyatakan berdasarkan berat badan (yaitu, mL/menit/kg) dibandingkan orang dewasa. Di atas usia 10 tahun, anak-anak dan remaja memiliki bersihan *valproate* yang serupa dengan yang dilaporkan pada orang dewasa. Berdasarkan literatur yang dipublikasikan, pada pasien anak di bawah usia 10 tahun, bersihan sistemik *valproate* bervariasi seiring bertambahnya usia. Pada anak usia 2-10 tahun, bersihan *valproate* 50% lebih tinggi dibandingkan orang dewasa. Di atas usia sepuluh tahun, anak-anak memiliki parameter farmakokinetik yang mendekati orang dewasa.

Jenis Kelamin

Tidak ada perbedaan dalam bersihan tak terikat yang disesuaikan dengan luas permukaan tubuh antara pria dan wanita (4,8 ± 0,17 dan 4,7 ± 0,07 L/jam per 1,73 m^2, masing-masing).

Etnis

Pengaruh etnis terhadap kinetika *valproate* belum diteliti.

Gangguan Fungsi Hati

Lihat bagian **KONTRAINDIKASI** dan bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Hepatotoksisitas**.

Penyakit hati mengganggu kemampuan untuk mengeliminasi *valproate*. Dalam sebuah studi, bersihan *valproate* bebas menurun sebesar 50% pada tujuh pasien sirosis dan sebesar 16% pada empat pasien hepatitis akut, dibandingkan dengan enam subjek sehat. Dalam studi tersebut, waktu paruh *valproate* meningkat dari 12 menjadi 18 jam. Penyakit hati juga berkaitan dengan penurunan konsentrasi albumin dan fraksi tak terikat yang lebih besar (peningkatan 2 hingga 2,6 kali lipat) *valproate*. Oleh karena itu, pemantauan konsentrasi total dapat menyesatkan karena konsentrasi bebas dapat meningkat secara bermakna pada pasien penyakit hati, sementara konsentrasi total mungkin tampak normal.

Gangguan Fungsi Ginjal

Penurunan sedikit (27%) dalam bersihan *valproate* tak terikat telah dilaporkan pada pasien dengan gagal ginjal (bersihan kreatinin <10 mL/menit); namun, hemodialisis biasanya menurunkan konsentrasi *valproate* sekitar 20%. Ikatan protein pada pasien ini berkurang secara bermakna; oleh karena itu, pemantauan konsentrasi total dapat menyesatkan. Untuk panduan lebih lanjut, silakan lihat bagian **POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN**.

Tingkat Plasma dan Efek Klinis

Hubungan antara konsentrasi plasma dan respons klinis belum terdokumentasi dengan baik. Salah satu faktor penyebabnya adalah ikatan protein *valproate* yang bersifat non-linier dan bergantung pada konsentrasi, yang memengaruhi bersihan obat. Dengan demikian, pemantauan total *valproate* serum tidak dapat memberikan indeks yang andal untuk spesies *valproate* bioaktif.

Misalnya, karena ikatan protein plasma *valproate* bergantung pada konsentrasi, fraksi bebasnya meningkat dari sekitar 10% pada 40 mcg/mL menjadi 18,5% pada 130 mcg/mL. Fraksi bebas yang lebih tinggi dari yang diperkirakan terjadi pada lanjut usia, pasien hiperlipidemia, dan pasien dengan penyakit hati dan ginjal.

Epilepsi

Rentang terapeutik pada epilepsi umumnya dianggap 50 hingga 100 mcg/mL *valproate* total, meskipun beberapa pasien dapat dikontrol dengan konsentrasi plasma yang lebih rendah atau lebih tinggi.

Data keamanan pra-klinis

Karsinogenesis, Mutagenesis, Toksisitas Reproduksi dan Perkembangan, serta Gangguan Fertilitas

Karsinogenesis

Studi karsinogenisitas 2 tahun dilakukan pada mencit dan tikus yang diberi dosis *valproate* oral sekitar 80 dan 160 mg/kg/hari (yang merupakan dosis maksimum yang dapat ditoleransi pada spesies ini, tetapi lebih rendah dari dosis maksimum yang direkomendasikan untuk manusia berdasarkan luas permukaan tubuh). Fibrosarkoma subkutan terpantau pada tikus jantan, sementara karsinoma hepatoseluler dan adenoma bronkiolo-alveolar terpantau pada mencit jantan dengan kejadian sedikit lebih tinggi daripada kontrol studi bersamaan, tetapi sebanding dengan data kontrol historis.

Mutagenesis

Valproate tidak bersifat mutagenik dalam uji bakteri *in vitro* (uji Ames), tidak menghasilkan efek letal yang dominan pada mencit, dan tidak meningkatkan frekuensi aberasi kromosom dalam studi sitogenetik *in vivo* pada tikus.

Valproate tidak bersifat mutagenik pada bakteri (uji Ames) atau sel limfoma mencit L5178Y pada lokus *thymidine kinase* (uji limfoma mencit) dan tidak menginduksi aktivitas perbaikan DNA dalam kultur primer hepatosit tikus. Pemberian *valproate* secara oral tidak menyebabkan aberasi kromosom pada sumsum tulang tikus maupun efek letal yang dominan pada mencit.

Dalam literatur, setelah pajanan *valproate* intra-peritoneal, peningkatan kejadian kerusakan DNA dan kromosom (putusnya untai DNA, aberasi kromosom atau mikronuklei) telah dilaporkan pada hewan pengerat. Namun, relevansi hasil yang diperoleh dengan rute pemberian intra-peritoneal belum diketahui.

Kejadian pertukaran kromatid saudara (SCE) yang bermakna secara statistik lebih tinggi telah terpantau pada pasien yang terpajan *valproate* dibandingkan dengan subjek sehat yang tidak terpajan *valproate*. Namun, data ini mungkin dipengaruhi oleh faktor perancu. Dua studi yang dipublikasikan yang mengkaji frekuensi SCE pada pasien epilepsi yang diobati dengan *valproate* dibandingkan dengan pasien epilepsi yang tidak diobati, memberikan hasil yang kontradiktif. Kemaknaan biologis dari peningkatan frekuensi SCE belum diketahui.

Toksisitas Reproduksi dan Perkembangan

Efek teratogenik (malformasi beberapa sistem organ) telah ditunjukkan pada mencit, tikus, dan kelinci. Dalam literatur yang dipublikasikan, kelainan perilaku telah dilaporkan pada keturunan mencit dan tikus generasi pertama setelah pajanan *valproate* dalam kandungan dengan dosis/pajanan yang relevan secara klinis. Pada mencit, perubahan perilaku juga telah terpantau pada generasi ke-2 dan ke-3, meskipun kurang jelas pada generasi ke-3, setelah pajanan akut dalam kandungan pada generasi pertama. Relevansi temuan ini pada manusia belum diketahui.

Gangguan Fertilitas

Dalam studi toksisitas sub-kronik/kronik, degenerasi/atrofi testis atau kelainan spermatogenesis dan penurunan berat testis dilaporkan pada tikus dan anjing dewasa setelah pemberian oral dimulai pada dosis masing-masing 400 mg/kg/hari dan 150 mg/kg/hari dengan NOAEL terkait pada testis dengan dosis 270 mg/kg/hari pada tikus dewasa dan 90 mg/kg/hari pada anjing dewasa.

Dalam studi fertilitas pada tikus, *valproate* pada dosis hingga 350 mg/kg/hari tidak mengubah kinerja reproduksi pria.

Pada tikus muda, penurunan berat testis hanya terpantau pada dosis yang melebihi dosis maksimum yang dapat ditoleransi (dari 240 mg/kg/hari melalui rute intra-peritoneal atau intravena) dan tanpa perubahan histopatologi terkait. Tidak ada efek pada organ reproduksi jantan yang tercatat pada dosis yang dapat ditoleransi (hingga 90 mg/kg/hari). Relevansi temuan testis dengan populasi anak-anak belum diketahui.

Namun, infertilitas pria telah diidentifikasi sebagai efek samping pada manusia (lihat bagian **FERTILITAS, KEHAMILAN DAN MENYUSUI** dan **EFEK SAMPING**).

INDIKASI

Epilepsi

DIVALPROEX SODIUM diindikasikan sebagai monoterapi dan terapi tambahan dalam pengobatan pasien dengan kejang parsial kompleks yang terjadi baik secara sendiri maupun bersamaan dengan jenis kejang lain.

DIVALPROEX SODIUM juga diindikasikan untuk digunakan sebagai terapi tunggal dan tambahan dalam pengobatan kejang absans sederhana dan kompleks, dan sebagai tambahan pada pasien dengan beberapa jenis kejang yang mencakup kejang absans.

Absans sederhana didefinisikan sebagai pengaburan sensori yang sangat singkat atau hilangnya kesadaran yang disertai dengan semburat epilepsi umum tertentu tanpa tanda-tanda klinis lain yang terdeteksi. Absans kompleks adalah istilah yang digunakan ketika tanda-tanda lain juga muncul.

KONTRAINDIKASI

DIVALPROEX SODIUM tidak boleh diberikan kepada pasien dengan penyakit hati atau disfungsi hati yang bermakna (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Hepatotoksisitas**).

DIVALPROEX SODIUM dikontraindikasikan pada pasien yang diketahui memiliki kelainan mitokondria yang disebabkan oleh mutasi pada *DNA polymerase* γ mitokondria (POLG; misalnya Sindrom Alpers-Huttenlocher) dan anak-anak di bawah usia dua tahun yang diduga memiliki kelainan terkait POLG.

DIVALPROEX SODIUM dikontraindikasikan pada pasien dengan defisiensi *carnitine* primer sistemik yang diketahui dengan hipokarnitinemia yang tidak dikoreksi (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Pasien yang Berisiko Hipokarnitinemia**).

DIVALPROEX SODIUM dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitivitas yang diketahui terhadap obat tersebut (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Reaksi Hipersensitivitas Multi-Organ**).

DIVALPROEX SODIUM dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan siklus urea yang diketahui (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Hiperamonemia - Gangguan Siklus Urea**).

DIVALPROEX SODIUM dikontraindikasikan dalam situasi berikut:

Pengobatan epilepsi

- selama kehamilan kecuali tidak ada pengobatan alternatif yang sesuai (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN** dan **FERTILITAS, KEHAMILAN DAN MENYUSUI**).
- pada wanita usia subur, kecuali jika tindakan pencegahan kehamilan sebagaimana disebutkan dalam bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN** dan **FERTILITAS, KEHAMILAN DAN MENYUSUI** terpenuhi.

DIVALPROEX SODIUM dikontraindikasikan pada pasien dengan porfiria.

POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN

Umum

Kaplet **DIVALPROEX SODIUM** diberikan secara oral dan harus ditelan utuh, tanpa dikunyah.

Epilepsi

DIVALPROEX SODIUM diindikasikan sebagai monoterapi dan terapi tambahan pada kejang parsial kompleks pada orang dewasa dan pasien anak hingga usia sepuluh tahun, dan pada kejang absans sederhana dan kompleks pada dewasa dan remaja. Ketika dosis *divalproex sodium* ditingkatkan, konsentrasi *phenobarbital*, *carbamazepine*, dan/atau *phenytoin* dapat terpengaruh (lihat bagian **INTERAKSI OBAT**).

Kejang Parsial Kompleks (CPS)

Untuk orang dewasa dan anak-anak berusia sepuluh tahun atau lebih.

Monoterapi (Terapi Awal)

Divalproex sodium belum diteliti secara sistematis sebagai terapi awal. Pasien harus memulai terapi dengan dosis 10 hingga 15 mg/kg/hari. Dosis harus ditingkatkan 5 hingga 10 mg/kg/minggu untuk mencapai respons klinis yang optimal. Umumnya, respons klinis optimal tercapai pada dosis harian di bawah 60 mg/kg/hari. Jika respons klinis yang memuaskan belum tercapai, kadar plasma harus diukur untuk menentukan apakah berada dalam rentang terapeutik yang umum diterima (50 hingga 100 mcg/mL). Tidak ada rekomendasi mengenai keamanan *valproate* untuk penggunaan dosis di atas 60 mg/kg/hari.

Kemungkinan trombositopenia meningkat secara bermakna pada konsentrasi plasma *trough* total *valproate* di atas 110 mcg/mL pada wanita dan 135 mcg/mL pada pria. Manfaat peningkatan kontrol kejang dengan dosis yang lebih tinggi harus dipertimbangkan dibandingkan dengan kemungkinan peningkatan kejadian efek samping (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Trombositopenia**).

Konversi ke Monoterapi

Pasien harus memulai terapi dengan dosis 10 hingga 15 mg/kg/hari. Dosis harus ditingkatkan 5 hingga 10 mg/kg/minggu untuk mencapai respons klinis yang optimal. Biasanya, respons klinis optimal dicapai pada dosis harian di bawah 60 mg/kg/hari. Jika respons klinis yang memuaskan belum tercapai, kadar plasma harus diukur untuk menentukan apakah berada dalam rentang terapi yang umumnya diterima (50 hingga 100 mcg/mL). Tidak ada rekomendasi mengenai keamanan *valproate* untuk penggunaan dosis di atas 60 mg/kg/hari. Dosis obat anti-epilepsi (AED) bersamaan biasanya dapat diturunkan sekitar 25% setiap dua minggu. Penurunan ini dapat dimulai saat dimulainya terapi *divalproex sodium*, atau ditunda satu hingga dua minggu jika ada kekhawatiran kejang akan terjadi setelah penurunan dosis. Kecepatan dan durasi penghentian AED bersamaan dapat sangat bervariasi, dan pasien harus dipantau secara ketat selama periode ini untuk peningkatan frekuensi kejang.

Terapi Tambahan

Divalproex sodium dapat ditambahkan ke dalam regimen pasien dengan dosis 10 hingga 15 mg/kg/hari. Dosis dapat ditingkatkan 5 hingga 10 mg/kg/minggu untuk mencapai respons klinis yang optimal. Umumnya, respons klinis optimal tercapai pada dosis harian di bawah 60 mg/kg/hari. Jika respons klinis yang memuaskan belum tercapai, kadar plasma harus diukur untuk menentukan apakah berada dalam rentang terapeutik yang lazim (50 hingga 100 mcg/mL). Tidak ada rekomendasi mengenai keamanan *valproate* untuk penggunaan dosis di atas 60 mg/kg/hari. Jika dosis harian total melebihi 250 mg, dosis tersebut harus diberikan dalam dosis terbagi.

Dalam sebuah studi terapi tambahan untuk kejang parsial kompleks di mana pasien mendapat *carbamazepine* atau *phenytoin* sebagai tambahan *divalproex sodium*, tidak diperlukan penyesuaian dosis *carbamazepine* atau *phenytoin* (lihat **Farmakodinamik** – ***Studi Klinik***). Namun, karena *valproate* dapat berinteraksi dengan obat-obatan ini atau obat anti-epilepsi lain yang diberikan bersamaan, penentuan konsentrasi plasma berkala dari AED yang digunakan bersamaan direkomendasikan selama awal terapi (lihat bagian **INTERAKSI OBAT**).

Kejang Absans Sederhana dan Kompleks

Dosis awal yang direkomendasikan adalah 15 mg/kg/hari, ditingkatkan dengan interval satu minggu sebesar 5 hingga 10 mg/kg/hari hingga kejang terkontrol atau efek samping menghalangi peningkatan dosis lebih lanjut. Dosis maksimum yang direkomendasikan adalah 60 mg/kg/hari. Jika total dosis harian melebihi 250 mg, harus diberikan dalam dosis terbagi. Korelasi yang baik belum ditetapkan antara dosis harian, konsentrasi serum, dan efek terapeutik. Namun, konsentrasi serum *valproate* terapeutik untuk sebagian besar pasien dengan kejang absans berkisar antara 50 hingga 100 mcg/mL. Beberapa pasien mungkin terkontrol dengan konsentrasi serum yang lebih rendah atau lebih tinggi (lihat bagian **Farmakodinamik** – ***Studi Klinik***).

Saat dosis *divalproex sodium* dinaikkan, konsentrasi *phenobarbital* dan/atau *phenytoin* dalam darah dapat terpengaruh (lihat bagian **INTERAKSI OBAT**).

Obat anti-epilepsi tidak boleh dihentikan secara tiba-tiba pada pasien yang diberikan obat untuk mencegah kejang mayor karena kemungkinan besar dapat memicu status epileptikus dengan hipoksia dan ancaman terhadap nyawa.

Konversi Dari Valproic acid ke Divalproex sodium

Pada pasien yang sebelumnya mendapat terapi *valproic acid*, produk *divalproex sodium* harus dimulai dengan dosis harian dan jadwal pemberian yang sama. Setelah pasien stabil dengan produk *divalproex sodium*, jadwal pemberian dosis dua atau tiga kali sehari dapat dipilih pada pasien tertentu.

Saran Dosis Umum

Dosis pada Pasien Lanjut Usia

Karena penurunan bersihan *valproate* bebas dan kemungkinan sensitivitas yang lebih tinggi terhadap somnolen pada lanjut usia, dosis awal harus diturunkan pada pasien ini. Dosis harus ditingkatkan lebih lambat dan dengan pemantauan berkala terhadap asupan cairan dan nutrisi, dehidrasi, somnolen, dan efek samping lainnya. Penurunan dosis atau penghentian *valproate* harus dipertimbangkan pada pasien dengan penurunan asupan makanan atau cairan dan pada pasien dengan somnolen berlebihan. Dosis terapeutik akhir harus dicapai berdasarkan respons klinis (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN** - *Somnolen pada Lanjut Usia* dan bagian **FARMAKOLOGI - Geriatri**).

Efek Samping Terkait Dosis

Frekuensi efek samping (terutama peningkatan enzim hati dan trombositopenia) mungkin berkaitan dengan dosis. Kemungkinan trombositopenia tampaknya meningkat secara bermakna pada konsentrasi total *valproate* ≥110 mcg/mL (wanita) atau ≥135 mcg/mL (pria) (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Trombositopenia**). Manfaat peningkatan efek terapeutik dengan dosis yang lebih tinggi harus dipertimbangkan dibandingkan dengan kemungkinan peningkatan kejadian efek samping.

Iritasi Gastrointestinal

Pasien yang mengalami iritasi gastrointestinal dapat memperoleh manfaat dari pemberian obat bersama makanan atau dengan meningkatkan dosis secara perlahan dari tingkat awal yang rendah.

Populasi Pediatri

Untuk anak usia 10 tahun ke atas, dosis dapat mengikuti regimen untuk dewasa.

PERINGATAN DAN PERHATIAN

Hepatotoksisitas/Disfungsi Hati

Kondisi kejadian: Gagal hati yang mengakibatkan kematian telah terjadi pada pasien yang mendapat *valproic acid*. Kejadian ini biasanya terjadi selama enam bulan pertama pengobatan.

Perhatian harus diberikan saat memberikan produk *divalproex sodium* kepada pasien dengan riwayat penyakit hati. Pasien yang menggunakan beberapa anti-konvulsan, anak-anak, dan penderita kelainan metabolik bawaan termasuk gangguan mitokondria seperti defisiensi *carnitine*, gangguan siklus urea, mutasi POLG (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN**), mereka yang memiliki gangguan kejang berat yang disertai retardasi mental, dan mereka yang memiliki penyakit otak organik, mungkin berisiko tinggi. Pada anak-anak, pengalaman dalam epilepsi menunjukkan bahwa kejadian hepatotoksisitas fatal menurun secara bermakna pada kelompok pasien yang semakin tua.

Tanda-tanda sugestif: Hepatotoksisitas serius atau fatal dapat didahului oleh gejala-gejala non-spesifik seperti malaise, kelemahan, letargi, edema wajah, anoreksia, dan muntah. Pada pasien epilepsi, hilangnya kontrol kejang juga dapat terjadi. Pasien harus dipantau secara ketat untuk mendeteksi munculnya gejala-gejala ini.

Deteksi: Tes fungsi hati harus dilakukan sebelum terapi dan pada interval yang sering setelahnya, terutama selama enam bulan pertama terapi, terutama pada pasien yang berisiko (lihat bagian **INTERAKSI OBAT**). Namun, dokter tidak boleh bergantung sepenuhnya pada biokimia serum karena tes ini mungkin tidak abnormal dalam semua kasus, tetapi juga harus mempertimbangkan hasil riwayat medis sementara dan pemeriksaan fisik yang cermat.

Obat harus segera dihentikan jika terdapat disfungsi hati yang bermakna, baik yang dicurigai maupun yang tampak. Pada beberapa kasus, disfungsi hati tetap berlanjut meskipun obat telah dihentikan (lihat bagian **KONTRAINDIKASI**).

Pasien dengan Penyakit Mitokondria yang Diketahui atau Diduga

Gagal hati akut dan kematian terkait hati yang diinduksi *valproate* telah dilaporkan pada pasien dengan sindrom neurometabolik herediter yang disebabkan oleh mutasi pada gen *DNA polymerase* γ mitokondria (POLG) (misalnya, Sindrom Alpers-Huttenlocher) pada tingkat yang lebih tinggi daripada mereka yang tidak memiliki sindrom ini (lihat bagian **KONTRAINDIKASI**).

Gangguan terkait POLG harus dicurigai pada pasien dengan riwayat keluarga atau gejala yang menunjukkan gangguan terkait POLG, termasuk tetapi tidak terbatas pada ensefalopati yang tidak dapat dijelaskan, epilepsi refrakter (fokal, mioklonik), status epileptikus saat presentasi, keterlambatan perkembangan, regresi psikomotor, neuropati sensorimotor akson, miopati, ataksia serebelar, oftalmoplegia, atau migrain komplikasi dengan aura oksipital. Pengujian mutasi POLG harus dilakukan sesuai dengan praktik klinis terkini untuk evaluasi diagnostik gangguan tersebut.

Pada pasien di atas usia dua tahun yang secara klinis dicurigai menderita penyakit mitokondria herediter, *divalproex sodium* hanya boleh digunakan setelah anti-konvulsan lain gagal. Kelompok pasien yang lebih tua ini harus dipantau secara ketat selama pengobatan dengan *divalproex sodium* untuk mencegah perkembangan cedera hati akut melalui penilaian klinis dan pemantauan tes fungsi hati secara berkala.

Pankreatitis

Kasus pankreatitis yang mengancam jiwa telah dilaporkan pada anak-anak dan orang dewasa yang menerima *divalproex sodium*. Beberapa kasus digambarkan sebagai hemoragi dengan perkembangan cepat dari gejala awal hingga kematian. Beberapa kasus terjadi segera setelah penggunaan awal serta setelah beberapa tahun penggunaan. Angka kejadian berdasarkan kasus yang dilaporkan melebihi yang diperkirakan pada populasi umum dan terdapat beberapa kasus di mana pankreatitis kambuh setelah pemberian *valproate* ulang. Dalam uji klinik, terdapat dua kasus pankreatitis tanpa etiologi alternatif pada 2.416 pasien, yang mewakili pengalaman 1.044 tahun pasien. Pasien dan pendamping yang mengalami nyeri perut, mual, muntah, dan/atau anoreksia harus diperingatkan bahwa ini bisa menjadi gejala pankreatitis yang memerlukan evaluasi medis segera. Jika pankreatitis terdiagnosis, *valproate* biasanya harus dihentikan. Pengobatan alternatif untuk kondisi medis yang mendasarinya harus dimulai sesuai indikasi klinis.

Perilaku dan Ide Bunuh Diri

Peningkatan risiko pikiran atau perilaku bunuh diri pada pasien yang menggunakan obat anti-epilepsi (AED) untuk indikasi apa pun telah dilaporkan. Peningkatan risiko pikiran atau perilaku bunuh diri dengan AED terpantau sejak satu minggu setelah memulai pengobatan dengan AED dan bertahan selama durasi pengobatan yang dinilai. Risiko relatif untuk pikiran atau perilaku bunuh diri lebih tinggi dalam uji klinik untuk epilepsi dibandingkan dengan uji klinik untuk kondisi kejiwaan atau kondisi lainnya, tetapi perbedaan risiko absolut sebanding untuk indikasi epilepsi dan kejiwaan.

Siapa pun yang mempertimbangkan untuk meresepkan *divalproex sodium* atau AED lainnya harus menyeimbangkan risiko pikiran atau perilaku bunuh diri dengan risiko penyakit yang tidak diobati. Epilepsi dan banyak penyakit lain yang diresepkan AED sendiri terkait dengan morbiditas dan peningkatan risiko pikiran dan perilaku bunuh diri. Jika pikiran dan perilaku bunuh diri muncul selama perawatan, pemberi resep perlu mempertimbangkan apakah munculnya gejala-gejala ini pada pasien tertentu mungkin terkait dengan penyakit yang sedang dirawat. Pasien, (dan pendamping pasien), harus diberitahu bahwa AED meningkatkan risiko pikiran dan perilaku bunuh diri dan harus diberitahu tentang perlunya waspada terhadap munculnya atau memburuknya tanda dan gejala depresi, perubahan suasana hati atau perilaku yang tidak biasa, atau munculnya pikiran dan perilaku bunuh diri atau menyakiti diri sendiri. Perilaku yang mengkhawatirkan harus segera dilaporkan kepada penyedia layanan kesehatan.

Interaksi dengan Antibiotik *Carbapenem*

Penggunaan *divalproex sodium* dan *carbapenem* secara bersamaan tidak dianjurkan (lihat bagian **INTERAKSI OBAT – Antibiotik *Carbapenem***).

Trombositopenia - (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Umum)**

Anak perempuan/Remaja perempuan/Wanita usia subur/ Kehamilan:

Divalproex sodium memiliki potensi teratogenik yang tinggi dan anak-anak yang terpajan *divalproex sodium* dalam kandungan memiliki risiko tinggi mengalami malformasi kongenital dan gangguan perkembangan saraf (lihat bagian **FERTILITAS, KEHAMILAN, DAN MENYUSUI**).

Divalproex sodium dikontraindikasikan dalam situasi berikut:

Pengobatan epilepsi

- selama kehamilan kecuali tidak ada pengobatan alternatif yang sesuai (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN** dan **FERTILITAS, KEHAMILAN DAN MENYUSUI**).
- pada wanita usia subur, kecuali jika tindakan pencegahan kehamilan sebagaimana disebutkan di bawah ini dan pada bagian **KONTRAINDIKASI** dan **FERTILITAS, KEHAMILAN DAN MENYUSUI** terpenuhi.

Dokter yang merawat harus memastikan bahwa

- keadaan individu harus dievaluasi dalam setiap kasus, melibatkan pasien dalam diskusi, untuk menjamin keterlibatannya, mendiskusikan pilihan terapi dan memastikan pemahamannya tentang risiko dan tindakan yang diperlukan untuk meminimalkan risiko.
- potensi kehamilan dinilai untuk semua pasien wanita.
- pasien telah memahami dan mengakui risiko malformasi kongenital dan gangguan perkembangan saraf termasuk besarnya risiko ini bagi anak-anak yang terpajan *divalproex sodium* dalam kandungan.
- pasien memahami dan mengakui risiko berat badan lahir rendah yang tidak sesuai dengan usia kehamilan pada anak yang terpajan *divalproex sodium* dalam kandungan.
- pasien memahami perlunya menjalani tes kehamilan sebelum memulai perawatan dan selama perawatan, sesuai kebutuhan.
- pasien diberi konseling mengenai kontrasepsi, dan bahwa pasien mampu mematuhi kebutuhan untuk menggunakan kontrasepsi yang efektif (untuk rincian lebih lanjut, silakan lihat subbagian kontrasepsi pada kotak peringatan ini), tanpa gangguan selama seluruh durasi pengobatan dengan *divalproex sodium*.
- pasien memahami perlunya peninjauan pengobatan secara berkala (minimal setahun sekali) oleh dokter yang merawat, sebaiknya oleh dokter spesialis yang berpengalaman dalam penanganan epilepsi.
- pasien memahami perlunya berkonsultasi dengan dokternya segera setelah ia merencanakan kehamilan untuk memastikan diskusi tepat waktu dan peralihan ke pilihan pengobatan alternatif sebelum pembuahan, dan sebelum kontrasepsi dihentikan.
- pasien memahami bahaya dan tindakan pencegahan yang diperlukan terkait penggunaan *divalproex sodium* dan kebutuhan untuk segera berkonsultasi dengan dokter jika terjadi kehamilan.
- pasien telah menerima panduan pasien.

Kondisi ini juga berlaku bagi wanita yang saat ini tidak aktif secara seksual kecuali dokter yang merawat menganggap ada alasan kuat yang menunjukkan tidak ada risiko kehamilan.

Anak perempuan

- Dokter yang merawat harus memastikan bahwa orang tua/pendamping anak perempuan memahami perlunya menghubungi dokter spesialis setelah anak perempuan yang menggunakan *divalproex sodium* mengalami menarke.

Dokter yang merawat harus memastikan bahwa orang tua/pendamping anak perempuan yang telah mengalami menarke diberikan informasi yang komprehensif tentang risiko malformasi kongenital dan gangguan perkembangan saraf termasuk besarnya risiko ini bagi anak yang terpajan *divalproex sodium* dalam kandungan.

Dokter yang meresepkan juga harus menginformasikan mengenai risiko berat badan lahir rendah yang tidak sesuai dengan usia kehamilan pada anak yang terpajan *divalproex sodium* dalam kandungan.

Pada pasien yang telah mengalami menarke, dokter spesialis yang meresepkan harus menilai kembali kebutuhan terapi *divalproex sodium* setiap tahun dan mempertimbangkan pilihan pengobatan alternatif. Jika *divalproex sodium* merupakan satu-satunya pengobatan yang tepat, perlunya penggunaan kontrasepsi yang efektif dan semua tindakan lain sebagaimana dijelaskan di bagian **KONTRAINDIKASI, PERINGATAN DAN PERHATIAN,** serta **FERTILITAS, KEHAMILAN, DAN MENYUSUI** harus didiskusikan. Dokter spesialis harus berupaya semaksimal mungkin untuk mengalihkan anak perempuan ke pengobatan alternatif sebelum mereka mencapai potensi untuk melahirkan.

Kehamilan harus disingkirkan sebelum memulai pengobatan dengan *divalproex sodium*.

Kontrasepsi

Wanita usia subur yang diresepkan *divalproex sodium* harus menggunakan kontrasepsi yang efektif tanpa henti selama masa pengobatan dengan *divalproex sodium*. Pasien ini harus diberikan informasi lengkap tentang pencegahan kehamilan dan harus dirujuk untuk mendapatkan saran kontrasepsi jika mereka tidak menggunakan kontrasepsi yang efektif. Setidaknya satu metode kontrasepsi yang efektif (sebaiknya yang tidak bergantung pada pengguna seperti alat kontrasepsi dalam rahim atau implan) atau dua bentuk kontrasepsi komplementer termasuk metode kontrasepsi penghalang harus digunakan. Kondisi individu harus dievaluasi dalam setiap kasus, ketika memilih metode kontrasepsi dengan melibatkan pasien dalam diskusi, untuk menjamin keterlibatan dan kepatuhannya terhadap langkah-langkah yang dipilih. Bahkan jika pasien mengalami amenore, ia harus mengikuti semua saran tentang kontrasepsi yang efektif.

Tinjauan pengobatan tahunan sebaiknya dilakukan oleh seorang spesialis

Dokter yang merawat harus setidaknya meninjau setiap tahun apakah *divalproex sodium* merupakan pengobatan yang paling tepat untuk pasien.

Dokter yang merawat harus memastikan pasien telah memahami dan mengakui risiko malformasi kongenital dan gangguan perkembangan saraf termasuk besarnya risiko ini bagi anak-anak yang terpajan *divalproex sodium* dalam kandungan.

Perencanaan kehamilan

Untuk indikasi epilepsi, jika seorang wanita berencana untuk hamil, seorang spesialis yang berpengalaman dalam penanganan epilepsi harus mengevaluasi kembali terapi *divalproex sodium* dan mempertimbangkan pilihan pengobatan alternatif. Segala upaya harus dilakukan untuk beralih ke pengobatan alternatif yang tepat sebelum konsepsi, dan sebelum kontrasepsi dihentikan (lihat bagian **FERTILITAS, KEHAMILAN, DAN MENYUSUI**). Jika peralihan tidak memungkinkan, wanita tersebut harus menerima konseling lebih lanjut mengenai risiko *divalproex sodium* terhadap janin untuk mendukung pengambilan keputusan yang tepat terkait perencanaan keluarga.

Jika terjadi kehamilan

Jika hamil, pasien sebaiknya segera menghubungi dokter spesialis/dokter untuk mengevaluasi ulang pengobatan dan mempertimbangkan pilihan alternatif.

Apoteker harus memastikan bahwa

- pasien disarankan untuk tidak menghentikan pengobatan *divalproex sodium* dan segera menghubungi dokter spesialis jika berencana atau mencurigai adanya kehamilan.

Materi edukasi

Untuk membantu tenaga kesehatan dan pasien menghindari pajanan *divalproex sodium* selama kehamilan, Pemegang izin edar telah menyediakan materi edukasi seperti panduan dokter untuk memperkuat peringatan dan memberikan panduan mengenai penggunaan *divalproex sodium* pada wanita usia subur dan detail program pencegahan kehamilan. Panduan pasien harus diberikan kepada semua wanita usia subur yang menggunakan *divalproex sodium*.

PERINGATAN UNTUK WANITA DAN GADIS

Obat ini dapat menimbulkan bahaya serius pada bayi yang belum dilahirkan. Selalu gunakan kontrasepsi yang efektif selama pengobatan. Jika Anda merencanakan untuk hamil, atau Anda hamil, segera bicarakan dengan dokter Anda. Jangan menghentikan obat ini kecuali atas petunjuk dokter.

Penggunaan pada pria yang berpotensi subur

Sebuah studi observasional retrospektif menunjukkan peningkatan risiko gangguan perkembangan saraf (NDD) pada anak yang lahir dari pria yang diterapi dengan *valproate* pada waktu konsepsi dibandingkan pria yang diterapi dengan *lamotrigine* atau *levetiracetam* (lihat bagian **FERTILITAS, KEHAMILAN DAN MENYUSUI**).

Walaupun terdapat keterbatasan studi, dengan adanya peringatan, dokter yang meresepkan harus menginformasikan pada pasien pria mengenai risiko potensial ini dan mempertimbangkan apakah *valproate* masih menjadi terapi yang paling sesuai. Dokter yang meresepkan harus mendiskusikan dengan pasien, perlunya kontrasepsi yang efektif, termasuk untuk pasangan wanitanya, selama menggunakan *valproate* dan selama 3 bulan setelah menghentikan terapi.

Studi tidak mengevaluasi risiko gangguan perkembangan saraf pada anak yang lahir dari ayah yang menghentikan penggunaan *valproate* lebih dari 3 bulan sebelum konsepsi.

Pasien pria harus disarankan untuk:

- tidak mendonasikan sperma selama terapi dan selama 3 bulan setelah menghentikan terapi.
- perlunya berkonsultasi dengan dokternya untuk mendiskusikan pilihan terapi alternatif, segera setelah merencanakan untuk memiliki anak, dan sebelum menghentikan kontrasepsi.
- bahwa yang bersangkutan dan pasangan wanitanya harus menghubungi dokternya untuk melakukan konseling jika hamil dan yang bersangkutan menggunakan *valproate* dalam 3 bulan sebelum konsepsi.

Terapi pada pasien pria harus dimulai dan diawasi oleh dokter ahli dalam menangani epilepsi, gangguan bipolar, atau migrain.

Perlu dilakukan pemantauan secara berkala oleh dokter untuk menilai apakah *valproate* masih merupakan terapi yang paling sesuai untuk pasien dan mendiskusikan alternatif terapi yang sesuai dengan pasien. Hal ini terutama penting jika pasien pria berencana untuk memiliki anak dan, dalam hal ini, sebelum menghentikan kontrasepsi.

Perlu diperhatikan bahwa dokter yang meresepkan harus menginformasikan pasien pria mengenai potensi risiko ini dan mempertimbangkan pilihan terapeutik dengan pasien.

Pada pria yang memulai atau tetap dengan terapi *valproate*, kebutuhan untuk kontrasepsi yang efektif harus didiskusikan dengan pasien, setidaknya setiap tahun.

Pemegang izin edar menyediakan materi edukasi untuk mengingatkan mengenai perhatian dan menyediakan panduan untuk tenaga kesehatan profesional. Panduan pasien harus disediakan pada semua pria yang berpotensi subur yang menggunakan *valproate*.

Hiperamonemia

Hiperamonemia telah dilaporkan terkait dengan terapi *divalproex sodium* dan mungkin terjadi meskipun tes fungsi hati normal. Pada pasien yang mengalami letargi dan muntah yang tidak dapat dijelaskan atau perubahan status mental, ensefalopati hiperamonemia harus dipertimbangkan dan kadar amonia harus diukur. Hiperamonemia juga harus dipertimbangkan pada pasien yang mengalami hipotermia (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN – Hipotermia**). Jika kadar amonia meningkat, terapi *divalproex sodium* harus dihentikan. Intervensi yang tepat untuk pengobatan hiperamonemia harus dimulai, dan pasien tersebut harus menjalani pemeriksaan untuk gangguan siklus urea yang mendasarinya (lihat bagian **KONTRAINDIKASI** dan **PERINGATAN DAN PERHATIAN**).

Peningkatan amonia asimtomatik lebih umum terjadi dan, jika ada, memerlukan pemantauan ketat kadar amonia plasma. Jika peningkatan berlanjut, penghentian terapi *valproate* perlu dipertimbangkan.

Gangguan Siklus Urea (UCD) dan Hiperamonemia: Ensefalopati hiperamonemia, yang terkadang fatal, telah dilaporkan setelah dimulainya terapi *valproate* pada pasien dengan gangguan siklus urea, suatu kelompok kelainan genetik yang jarang terjadi, khususnya defisiensi *ornithine transcarbamylase*. Sebelum memulai terapi *valproate*, evaluasi untuk UCD harus dipertimbangkan pada pasien berikut:

1) pasien dengan riwayat ensefalopati atau koma yang tidak dapat dijelaskan, ensefalopati yang berhubungan dengan beban protein, ensefalopati terkait kehamilan atau pasca-persalinan, retardasi mental yang tidak dapat dijelaskan, atau riwayat peningkatan amonia atau glutamin plasma; 2) pasien dengan muntah dan lesu siklik, iritabilitas ekstrem episodik, ataksia, BUN rendah, yang menghindari protein; 3) pasien dengan riwayat keluarga UCD atau riwayat keluarga kematian bayi yang tidak dapat dijelaskan (terutama laki-laki); 4) pasien dengan tanda atau gejala UCD lainnya. Pasien yang mengalami gejala ensefalopati hiperamonemia yang tidak dapat dijelaskan saat mendapat terapi *valproate* harus segera mendapat pengobatan (termasuk penghentian terapi *valproate*) dan dievaluasi untuk gangguan siklus urea yang mendasarinya (lihat bagian **KONTRAINDIKASI** dan **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Hiperamonemia dan Ensefalopati yang Berhubungan dengan Penggunaan *Topiramate* Bersamaan, Pasien yang Berisiko Hipokarnitinemia** dan **Hepatotoksisitas/Disfungsi Hati**).

Pasien yang Berisiko Hipokarnitinemia

Pemberian *valproate* dapat memicu timbulnya atau memburuknya hipokarnitinemia yang dapat mengakibatkan hiperamonemia (yang dapat menyebabkan ensefalopati hiperamonemia). Gejala lain seperti toksisitas hati, hipoglikemia hipoketotik, miopati termasuk kardiomiopati, rabdomiolisis, dan sindrom Fanconi telah terpantau, terutama pada pasien dengan faktor risiko hipokarnitinemia atau hipokarnitinemia yang sudah ada sebelumnya. *Valproate* dapat menurunkan kadar *carnitine* dalam darah dan jaringan, sehingga mengganggu metabolisme mitokondria, termasuk siklus urea mitokondria. Pasien yang berisiko lebih tinggi mengalami hipokarnitinemia simtomatik saat diobati dengan *valproate* antara lain pasien dengan gangguan metabolik, termasuk gangguan mitokondria yang berkaitan dengan *carnitine* (lihat juga **Peringatan pada Pasien dengan Penyakit Mitokondria yang Diketahui atau Diduga** dan **Gangguan Siklus Urea** serta **Risiko Hiperamonemia**), gangguan asupan nutrisi *carnitine*, pasien berusia di bawah 10 tahun, penggunaan bersamaan obat-obatan terkonjugasi pivalate atau anti-epilepsi lainnya.

Pasien harus diperingatkan untuk segera melaporkan tanda-tanda hiperamonemia seperti ataksia, gangguan kesadaran, dan muntah untuk pemeriksaan lebih lanjut. Suplementasi *carnitine* harus dipertimbangkan jika gejala hipokarnitinemia muncul.

Pasien dengan defisiensi *carnitine* primer sistemik yang diketahui dan telah dikoreksi untuk hipokarnitinemia sebaiknya diobati dengan *valproate* hanya jika manfaat pengobatan *valproate* lebih besar daripada risikonya pada pasien tersebut dan tidak ada alternatif terapi yang sesuai. Pada pasien ini, pemantauan ketat terhadap kekambuhan hipokarnitinemia perlu dilakukan.

Pasien dengan defisiensi *carnitine palmitoyltransferase* (CPT) tipe II yang mendasari harus diperingatkan akan risiko rabdomiolisis yang lebih tinggi saat mengonsumsi *valproate*. Suplementasi *carnitine* harus dipertimbangkan pada pasien ini (lihat bagian **INTERAKSI OBAT**, **EFEK SAMPING**, dan **OVERDOSIS**).

Hiperamonemia dan Ensefalopati Terkait dengan Penggunaan *Topiramate* Secara Bersamaan

Pemberian *topiramate* dan *valproic acid* secara bersamaan telah dikaitkan dengan hiperamonemia dengan atau tanpa ensefalopati pada pasien yang mentoleransi salah satu obat saja. Gejala klinis ensefalopati hiperamonemia sering kali meliputi perubahan akut pada tingkat kesadaran dan/atau fungsi kognitif disertai letargi atau muntah. Hipotermia juga dapat menjadi manifestasi hiperamonemia (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN – Hipotermia**). Pada sebagian besar kasus, gejala dan tanda berkurang dengan penghentian salah satu obat. Efek samping ini bukan disebabkan oleh interaksi farmakokinetik. Belum diketahui apakah monoterapi *topiramate* berhubungan dengan hiperamonemia.

Pasien dengan kelainan metabolisme bawaan atau penurunan aktivitas mitokondria hati mungkin berisiko lebih tinggi mengalami hiperamonemia dengan atau tanpa ensefalopati. Meskipun belum diteliti, interaksi *topiramate* dan *valproic acid* dapat memperparah defek yang ada atau menutupi defisiensi pada orang yang rentan (lihat bagian **KONTRAINDIKASI** dan **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Gangguan Siklus Urea dan Hiperamonemia**).

Hipotermia

Hipotermia, yang didefinisikan sebagai penurunan suhu inti tubuh yang tidak disengaja hingga <35°C (95°F), telah dilaporkan terkait dengan terapi *divalproex sodium*, baik bersamaan dengan hiperamonemia maupun tanpa hiperamonemia. Efek samping ini juga dapat terjadi pada pasien yang menggunakan *topiramate* bersamaan dengan *divalproex sodium* setelah memulai pengobatan *topiramate* atau setelah meningkatkan dosis harian *topiramate* (lihat bagian **INTERAKSI OBAT - *Topiramate*** dan **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Hiperamonemia dan Ensefalopati yang Berhubungan dengan Penggunaan *Topiramate* Secara Bersamaan,** dan **Hiperamonemia**). Pertimbangan harus diberikan untuk menghentikan *valproate* pada pasien yang mengalami hipotermia, yang dapat dimanifestasikan oleh berbagai kelainan klinis termasuk letargi, kebingungan, koma, dan perubahan bermakna pada sistem organ utama lainnya seperti sistem kardiovaskular dan pernapasan. Penatalaksanaan dan penilaian klinis harus mencakup pemeriksaan kadar amonia darah.

Atrofi Otak

Terdapat laporan pasca-pemasaran mengenai atrofi serebral dan serebelum reversibel dan ireversibel yang berkaitan dengan penggunaan produk *valproate*; dalam beberapa kasus, pasien pulih dengan gejala sisa permanen (lihat bagian **EFEK SAMPING**). Fungsi motorik dan kognitif pasien yang menggunakan *valproate* harus dipantau secara rutin dan obat harus dihentikan jika terdapat tanda-tanda atrofi otak yang dicurigai atau nyata.

Laporan mengenai atrofi serebral dengan berbagai bentuk masalah neurologi termasuk keterlambatan perkembangan dan gangguan psikomotorik juga telah dilaporkan pada anak-anak yang terpajan produk *valproate* dalam kandungan (lihat bagian **FERTILITAS, KEHAMILAN, DAN MENYUSUI**).

Umum

Tes laboratorium: Karena adanya laporan trombositopenia (lihat **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Trombositopenia**), penghambatan fase sekunder agregasi trombosit, dan parameter koagulasi abnormal (misalnya, fibrinogen rendah), jumlah trombosit, dan tes koagulasi direkomendasikan sebelum memulai terapi dan secara berkala. Sebelum operasi yang direncanakan, dianjurkan agar pasien yang mendapat *divalproex sodium* dipantau jumlah trombosit dan parameter koagulasinya. Bukti adanya perdarahan, memar, atau gangguan hemostasis/koagulasi merupakan indikasi untuk penurunan dosis atau penghentian terapi.

Karena *divalproex sodium* dapat berinteraksi dengan obat yang diberikan bersamaan yang mampu menginduksi enzim, penentuan konsentrasi plasma *valproate* dan obat yang diberikan bersamaan secara berkala direkomendasikan selama awal terapi (lihat bagian **INTERAKSI OBAT**).

Divalproex sodium sebagian dikeluarkan melalui urin sebagai keto-metabolit yang dapat menyebabkan interpretasi yang salah pada tes keton urin.

Telah dilaporkan adanya perubahan tes fungsi tiroid yang berkaitan dengan *valproate*. Kemaknaan klinisnya belum diketahui.

Rekomendasi:

Bukti adanya perdarahan, memar atau gangguan hemostasis/koagulasi merupakan indikasi untuk penurunan dosis atau penghentian terapi.

Karena *divalproex sodium* dapat berinteraksi dengan obat yang diberikan bersamaan yang mampu menginduksi enzim, penentuan konsentrasi plasma *valproate* dan obat yang diberikan bersamaan secara berkala direkomendasikan selama awal terapi (lihat bagian **INTERAKSI OBAT**).

Terdapat studi *in vitro* yang menunjukkan bahwa *valproate* menstimulasi replikasi virus HIV dan CMV dalam kondisi eksperimental tertentu. Konsekuensi klinisnya, jika ada, belum diketahui. Selain itu, relevansi temuan *in vitro* ini belum pasti untuk pasien yang mendapat terapi anti-retroviral supresif maksimal. Namun demikian, data ini perlu dipertimbangkan saat menginterpretasikan hasilnya dari pemantauan rutin terhadap *viral load* pada pasien terinfeksi HIV yang mendapat *valproate* atau saat memantau pasien terinfeksi CMV secara klinis.

Frekuensi efek samping (terutama peningkatan enzim hati dan trombositopenia) mungkin berkaitan dengan dosis. Oleh karena itu, manfaat terapeutik yang mungkin menyertai dosis yang lebih tinggi harus dipertimbangkan dibandingkan dengan kemungkinan kejadian efek samping yang lebih tinggi.

Efek Samping Kutaneus Berat (SCAR) dan Angioedema

Efek samping kutaneus berat (SCAR), seperti sindrom Stevens-Johnson (SJS), nekrolisis epidermal toksik (TEN), dan Reaksi Obat dengan Eosinofilia dan Gejala Sistemik (DRESS), eritema multiforme, dan angioedema, telah dilaporkan sehubungan dengan terapi *valproate*. Pasien harus diinformasikan mengenai tanda dan gejala manifestasi kulit yang serius dan dipantau secara ketat. Dalam hal terpantau tanda SCAR atau angioedema, perlu dilakukan penilaian segera, dan terapi harus dihentikan jika diagnosis SCAR atau angioedema dikonfirmasi.

Informasi untuk Pasien Wanita

Karena *divalproex sodium* telah dikaitkan dengan beberapa jenis cacat lahir dan risiko perkembangan, pasien wanita usia subur yang mempertimbangkan penggunaan *divalproex sodium* harus diberitahu tentang risiko yang terkait dengan penggunaan *divalproex sodium* selama kehamilan (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Penggunaan pada Kehamilan** dan **FERTILITAS, KEHAMILAN DAN MENYUSUI**).

Residu obat dalam tinja

Terdapat laporan langka mengenai residu obat dalam tinja, beberapa di antaranya terjadi pada pasien dengan gangguan gastrointestinal anatomis (termasuk ileostomi atau kolostomi) atau fungsional dengan waktu transit GI yang lebih pendek. Dalam beberapa laporan, residu obat juga ditemukan dalam konteks diare. Disarankan untuk memeriksa kadar *valproate* plasma pada pasien yang mengalami residu obat dalam tinja, dan kondisi klinis pasien harus dipantau. Jika diindikasikan secara klinis, pengobatan alternatif dapat dipertimbangkan.

Penggunaan pada Pediatri

Pengalaman menunjukkan bahwa pasien anak di bawah usia dua tahun memiliki risiko hepatotoksisitas fatal yang jauh lebih tinggi, terutama mereka yang memiliki kondisi tersebut di atas (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Hepatotoksisitas**). Ketika *divalproex sodium* digunakan pada kelompok pasien ini, penggunaannya harus sangat hati-hati dan sebagai agen tunggal. Manfaat terapi harus dipertimbangkan dibandingkan dengan risikonya. Pada usia di atas 2 tahun, pengalaman dalam epilepsi menunjukkan bahwa kejadian hepatotoksisitas fatal menurun secara bermakna pada kelompok pasien yang semakin tua.

Anak-anak yang lebih kecil, terutama mereka yang mendapat obat pemicu enzim, akan memerlukan dosis pemeliharaan yang lebih besar untuk mencapai konsentrasi *valproic acid* total dan tak terikat yang ditargetkan.

Variabilitas fraksi bebas membatasi kegunaan klinis pemantauan konsentrasi *valproic acid* serum total. Interpretasi konsentrasi *valproic acid* pada anak-anak harus mempertimbangkan faktor-faktor yang memengaruhi metabolisme hati dan ikatan protein.

Toksikologi dasar dan manifestasi patologi *sodium valproate* pada tikus neonatus (usia 4 hari) dan juvenil (usia 14 hari) serupa dengan yang terlihat pada tikus dewasa muda. Namun, temuan tambahan, termasuk perubahan ginjal pada tikus juvenil dan perubahan ginjal serta displasia retina pada tikus neonatus, telah dilaporkan. Temuan ini terjadi pada dosis 240 mg/kg/hari, dosis yang kira-kira setara dengan dosis harian maksimum yang direkomendasikan untuk manusia pada mg/m^2. Temuan tidak terlihat pada dosis 90 mg/kg, atau 40% dari dosis harian maksimum manusia berdasarkan mg/m^2.

Penggunaan pada Geriatri

Somnolen pada lansia: Sebuah studi pada pasien lanjut usia dengan demensia menunjukkan adanya somnolen terkait obat dan penghentian penggunaan obat karena somnolen. Dosis awal harus diturunkan pada pasien ini, dan penurunan dosis atau penghentian penggunaan obat harus dipertimbangkan pada pasien dengan somnolen berlebihan (lihat bagian **POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN**).

Pada pasien lanjut usia, dosis harus ditingkatkan lebih lambat dan dengan pemantauan rutin terhadap asupan cairan dan nutrisi, dehidrasi, somnolen, dan efek samping lainnya. Penurunan dosis atau penghentian *valproate* harus dipertimbangkan pada pasien dengan penurunan asupan makanan atau cairan dan pada pasien dengan somnolen berlebihan (lihat bagian **POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN**).

Perburukan Konvulsi

Sebagaimana dengan obat anti-epilepsi lainnya, beberapa pasien dapat mengalami, bukan perbaikan, tetapi perburukan frekuensi dan keparahan konvulsi (termasuk status epileptikus) yang sifatnya reversibel, atau onset jenis baru konvulsi dengan *valproate*. Jika konvulsi memburuk, pasien harus disarankan untuk berkonsultasi dengan dokter segera.

Produk yang Mengandung Estrogen

Valproate tidak menurunkan efikasi kontrasepsi hormonal (lihat bagian **INTERAKSI OBAT**).

INTERAKSI OBAT

Efek Obat yang Diberikan Bersamaan terhadap Bersihan Valproate

Obat-obatan yang memengaruhi tingkat ekspresi enzim hati, terutama yang meningkatkan kadar *glucuronosyltransferase* (seperti *ritonavir*), dapat meningkatkan bersihan *valproate*. Misalnya, *phenytoin*, *carbamazepine*, dan *phenobarbital* (atau *primidone*) dapat menggandakan bersihan *valproate*. Dengan demikian, pasien yang menjalani monoterapi umumnya memiliki waktu paruh yang lebih panjang dan konsentrasi yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang mendapat politerapi dengan obat antiepilepsi.

Sebaliknya, obat-obatan yang merupakan penghambat isoenzim *cytochrome P450*, misalnya anti-depresan, mungkin diperkirakan memiliki sedikit efek pada bersihan *valproate* karena oksidasi yang diperantarai *cytochrome P450* mikrosomal merupakan jalur metabolisme sekunder yang relatif minor dibandingkan dengan glukuronidasi dan beta-oksidasi. Karena perubahan bersihan *valproate* ini, pemantauan konsentrasi *valproate* dan obat-obatan terkaitnya harus ditingkatkan setiap kali obat-obatan penginduksi enzim diberikan atau dihentikan. Daftar berikut memberikan informasi tentang potensi pengaruh beberapa obat yang umum diresepkan terhadap farmakokinetik *valproate*. Daftar ini tidak lengkap dan tidak mungkin lengkap, karena interaksi baru terus dilaporkan.

Obat-obatan yang Telah Terpantau Interaksinya yang Berpotensi Penting

Aspirin - Sebuah studi yang melibatkan pemberian aspirin dosis anti-piretik (11 hingga 16 mg/kg) bersamaan dengan *valproate* pada pasien anak (n=6) menunjukkan penurunan ikatan protein dan penghambatan metabolisme *valproate*. Fraksi bebas *valproate* meningkat empat kali lipat dengan adanya *aspirin* dibandingkan dengan *valproate* saja. Jalur β-oksidasi yang terdiri dari *2-E-valproic acid*, *3-OH-valproic acid*, dan *3-keto valproic acid* menurun dari 25% total metabolit yang diekskresikan dengan *valproate* saja menjadi 8,3% dengan adanya *aspirin*. Tidak diketahui apakah interaksi yang terpantau dalam studi ini berlaku pada dewasa atau tidak, tetapi hati-hati jika *valproate* dan *aspirin* diberikan bersamaan.

Antibiotik *Carbapenem* - Penurunan konsentrasi *valproic acid* serum yang bermakna secara klinis telah dilaporkan pada pasien yang mendapat antibiotik *carbapenem* (*ertapenem, imipenem, meropenem*) dan dapat mengakibatkan hilangnya kontrol kejang. Mekanisme interaksi ini belum dipahami dengan baik. Konsentrasi *valproic acid* serum harus dipantau secara berkala setelah memulai terapi *carbapenem*. Terapi anti-bakteri atau anti-konvulsan alternatif harus dipertimbangkan jika konsentrasi *valproic acid* serum menurun secara bermakna atau kontrol kejang memburuk.

Cholestyramine - *Cholestyramine* dapat menyebabkan penurunan kadar plasma *valproate* bila diberikan bersamaan.

Kontrasepsi Hormonal yang Mengandung Estrogen – *Valproate* tidak menurunkan efikasi kontrasepsi hormonal. Kontrasepsi hormonal yang mengandung estrogen dapat meningkatkan bersihan *valproate*, yang dapat mengakibatkan penurunan konsentrasi *valproate* dan berpotensi meningkatkan frekuensi kejang. Dokter yang meresepkan harus memantau konsentrasi *valproate* serum dan respons klinis saat menambahkan atau menghentikan produk yang mengandung estrogen, sebaiknya selama interval *on-off* siklus kontrasepsi hormonal.

***Felbamate* -** Sebuah studi yang melibatkan pemberian *felbamate* 1.200 mg/hari bersamaan dengan *valproate* pada pasien epilepsi (n=10) menunjukkan peningkatan konsentrasi puncak rerata *valproate* sebesar 35% (dari 86 menjadi 115 mcg/mL) dibandingkan dengan *valproate* saja. Peningkatan dosis *felbamate* menjadi 2.400 mg/hari meningkatkan konsentrasi puncak rerata *valproate* menjadi 133 mcg/mL (peningkatan sebesar 16%). Penurunan dosis *valproate* mungkin diperlukan saat terapi *felbamate* dimulai.

***Metamizole* -** *Metamizole* dapat menurunkan kadar *valproate* dalam serum jika diberikan bersamaan, yang berpotensi menurunkan efikasi klinis *valproate*. Penulis resep harus memantau respons klinis (kontrol kejang atau kontrol suasana hati) dan mempertimbangkan pemantauan kadar *valproate* dalam serum jika diperlukan.

***Methotrexate* -** Beberapa laporan kasus menunjukkan penurunan kadar *valproate* serum yang bermakna setelah pemberian *methotrexate*, disertai kejang. Penulis resep harus memantau respons klinis (kontrol kejang atau kontrol suasana hati) dan mempertimbangkan pemantauan kadar *valproate* serum jika diperlukan.

Penghambat *protease* - Penghambat *protease* seperti *lopinavir, ritonavir* menurunkan kadar plasma *valproate* bila diberikan bersamaan.

***Rifampin* -** Sebuah studi yang melibatkan pemberian dosis tunggal *valproate* (7 mg/kg) 36 jam setelah pemberian dosis harian selama lima malam bersama *rifampin* (600 mg) menunjukkan peningkatan bersihan oral *valproate* sebesar 40%. Penyesuaian dosis *valproate* mungkin diperlukan jika diberikan bersamaan dengan *rifampin*.

Obat-obatan yang Tidak Memiliki Interaksi atau Kemungkinan Interaksi yang Tidak Penting Secara Klinis Telah Terpantau

Antasida - Sebuah studi yang melibatkan pemberian bersamaan *valproate* 500 mg dengan antasida yang umum diberikan (Maalox, Trisogel, dan Titralac - dosis 160 mEq) tidak menemukan efek apa pun pada tingkat absorpsi *valproate*.

Chlorpromazine - Sebuah studi yang melibatkan pemberian 100 hingga 300 mg/hari *chlorpromazine* kepada pasien skizofrenia yang sudah mendapat *valproate* (200 mg dua kali sehari) mengungkapkan peningkatan 15% pada kadar plasma trough *valproate*.

Haloperidol - Sebuah studi yang melibatkan pemberian 6 hingga 10 mg/hari *haloperidol* kepada pasien skizofrenia yang sudah mendapat *valproate* (200 mg dua kali sehari) tidak menemukan perubahan bermakna pada kadar plasma trough *valproate*.

Cimetidine* dan *Ranitidine - *Cimetidine* dan *ranitidine* tidak mempengaruhi pembersihan *valproate*.

Efek Valproate pada Obat Lain

Valproate ditemukan sebagai penghambat lemah beberapa isoenzim P450, *epoxide hydrase*, dan *glucuronyltransferase*.

Daftar berikut memberikan informasi tentang potensi pengaruh pemberian *valproate* secara bersamaan terhadap farmakokinetik atau farmakodinamik beberapa obat yang umum diresepkan. Daftar ini tidak lengkap, karena interaksi baru terus dilaporkan.

Obat-obatan yang Telah Terpantau Memiliki Potensi Interaksi Penting dengan Valproate

***Amitriptyline/Nortriptyline* -** Pemberian dosis tunggal *amitriptyline* oral 50 mg kepada 15 sukarelawan normal (sepuluh pria dan lima wanita) yang mendapat *valproate* (500 mg dua kali sehari) menghasilkan penurunan bersihan plasma *amitriptyline* sebesar 21% dan penurunan bersihan bersih *nortriptyline* sebesar 34%. Laporan pasca-pemasaran yang jarang terjadi mengenai penggunaan *valproate* dan *amitriptyline* bersamaan yang mengakibatkan peningkatan kadar *amitriptyline* telah diterima. Penggunaan *valproate* dan *amitriptyline* bersamaan jarang dikaitkan dengan toksisitas. Pemantauan kadar *amitriptyline* perlu dipertimbangkan pada pasien yang mengonsumsi *valproate* bersamaan dengan *amitriptyline*. Perlu dipertimbangkan untuk menurunkan dosis *amitriptyline/nortriptyline* jika terdapat *valproate*.

Carbamazepine/carbamazepine-10,11-Epoxide - Kadar serum *carbamazepine* (CBZ) menurun 17% sedangkan kadar *carbamazepine-10,11-epoxide (CBZ-E)* meningkat 45% setelah pemberian *valproate* dan CBZ bersamaan pada pasien epilepsi.

Clonazepam - Penggunaan *valproic acid* dan *clonazepam* secara bersamaan dapat menyebabkan status absans pada pasien dengan riwayat kejang tipe absans.

***Diazepam* -** *Valproate* menggantikan *diazepam* dari tempat pengikatannya pada albumin plasma dan menghambat metabolismenya. Pemberian *valproate* bersamaan (1.500 mg setiap hari) meningkatkan fraksi bebas *diazepam* (10 mg) sebesar 90% pada sukarelawan sehat (n=6). Bersihan plasma dan volume distribusi *diazepam* bebas berkurang masing-masing sebesar 25% dan 20% dengan adanya *valproate*. Waktu paruh eliminasi *diazepam* tetap tidak berubah setelah penambahan *valproate*.

***Ethosuximide* –** *Valproate* menghambat metabolisme *ethosuximide*. Pemberian dosis tunggal *ethosuximide* 500 mg dengan *valproate* (800 hingga 1.600 mg/hari) kepada sukarelawan sehat (n=6) menunjukkan peningkatan waktu paruh eliminasi *ethosuximide* sebesar 25% dan penurunan bersihan totalnya sebesar 15% dibandingkan dengan pemberian *ethosuximide* saja. Pasien yang mendapat *valproate* dan *ethosuximide*, terutama bersama anti-konvulsan lain, harus dipantau untuk mengetahui perubahan konsentrasi serum kedua obat tersebut.

***Lamotrigine* -** Dalam studi kadar mantap yang melibatkan sepuluh sukarelawan sehat, waktu paruh eliminasi *lamotrigine* meningkat dari 26 menjadi 70 jam dengan pemberian *valproate* bersamaan (peningkatan sebesar 165%). Dosis *lamotrigine* harus dikurangi jika diberikan bersamaan dengan *valproate*. Reaksi kulit yang serius (seperti sindrom Stevens-Johnson dan nekrolisis epidermal toksik) telah dilaporkan terjadi dengan pemberian *lamotrigine* dan *valproate* bersamaan. Lihat brosur kemasan *lamotrigine* untuk detail dosis *lamotrigine* dengan pemberian *valproate* bersamaan.

***Phenobarbital* -** *Valproate* terbukti menghambat metabolisme *phenobarbital*. Pemberian *valproate* (250 mg dua kali sehari selama 14 hari) bersamaan dengan *phenobarbital* pada subjek normal (n=6) menghasilkan peningkatan waktu paruh sebesar 50% dan penurunan bersihan plasma *phenobarbital* sebesar 30% (60 mg dosis tunggal). Fraksi dosis *phenobarbital* yang diekskresikan dalam bentuk utuh meningkat sebesar 50% dengan adanya *valproate*. Terdapat bukti depresi SSP berat, dengan atau tanpa peningkatan bermakna konsentrasi serum barbiturate atau *valproate*. Semua pasien yang mendapat terapi *barbiturate* bersamaan harus dipantau secara ketat untuk mengetahui adanya toksisitas neurologi. Konsentrasi serum *barbiturate* harus diukur, jika memungkinkan, dan dosis *barbiturate* harus dikurangi, jika diperlukan.

***Phenytoin* -** *Valproate* menggantikan *phenytoin* dari tempat pengikatannya pada albumin plasma dan menghambat metabolismenya di hati. Pemberian *valproate* (400 mg tiga kali sehari) bersamaan dengan *phenytoin* (250 mg) pada sukarelawan normal (n=7) dikaitkan dengan peningkatan fraksi bebas *phenytoin* sebesar 60%. Bersihan plasma total dan volume distribusi *phenytoin* yang nyata meningkat 30% dengan adanya *valproate*.

Pada pasien epilepsi, terdapat laporan kejang mendadak yang terjadi akibat kombinasi *valproate* dan *phenytoin*. Dosis *phenytoin* harus disesuaikan dengan kondisi klinis.

Valproic acid dalam serum dapat meningkat jika digunakan bersamaan dengan *phenytoin* atau *phenobarbital*. Oleh karena itu, pasien yang diobati dengan kedua obat tersebut harus dipantau secara cermat untuk mengetahui tanda dan gejala hiperamonemia.

Obat-obatan yang terkonjugasi *pivalate* - Pemberian *valproate* dan obat-obatan terkonjugasi *pivalate* secara bersamaan yang menurunkan kadar *carnitine* (seperti *cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam,* dan *pivampicillin*) dapat memicu terjadinya hipokarnitinemia (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN - Pasien Berisiko Hipokarnitinemia**). Pemberian obat-obatan ini secara bersamaan dengan *valproate* tidak dianjurkan. Pasien yang pemberiannya tidak dapat dihindari harus dipantau secara ketat untuk tanda dan gejala hipokarnitinemia.

Primidone - *Primidone* dimetabolisme menjadi *barbiturate* dan oleh karena itu, mungkin juga terlibat dalam interaksi serupa dengan *valproate* seperti *phenobarbital*.

***Propofol* -** Interaksi yang bermakna secara klinis antara *valproate* dan *propofol* dapat terjadi, yang menyebabkan peningkatan kadar *propofol* dalam darah. Oleh karena itu, dosis *propofol* harus diturunkan jika diberikan bersamaan dengan *valproate*.

Nimodipine - Pengobatan *nimodipine* bersamaan dengan *valproic acid* dapat meningkatkan konsentrasi plasma *nimodipine* hingga 50%.

***Tolbutamide* -** Dari penelitian *in vitro*, fraksi *tolbutamide* tak terikat meningkat dari 20% menjadi 50% ketika ditambahkan ke sampel plasma yang diambil dari pasien yang diobati dengan *valproate*. Relevansi klinis dari perpindahan ini belum diketahui.

***Cannabidiol* -** Pada pasien dari segala usia yang menerima *cannabidiol* dengan dosis 10 hingga 25 mg/kg dan *valproate* secara bersamaan, uji klinik telah melaporkan peningkatan ALT lebih dari 3 kali batas atas nilai normal pada 19% pasien. Interaksi obat antara *valproate* dan *cannabidiol* dapat mengakibatkan peningkatan risiko peningkatan *transaminase* hati (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN**). Pemantauan hati yang tepat harus dilakukan ketika *valproate* digunakan bersama *cannabidiol*, dan penurunan dosis atau penghentian pengobatan harus dipertimbangkan jika terjadi anomali bermakna pada parameter hati.

Topiramate* dan *Acetazolamide – Pemberian *valproate* dan *topiramate* atau *acetazolamide* secara bersamaan telah dikaitkan dengan hiperamonemia dengan dan tanpa ensefalopati. Pasien yang diobati dengan kedua obat tersebut harus dipantau secara cermat untuk mengetahui tanda dan gejala ensefalopati hiperamonemia.

Pemberian *topiramate* bersamaan dengan *valproic acid* juga dikaitkan dengan hipotermia pada pasien yang mentoleransi salah satu obat saja. Kadar amonia darah harus diukur pada pasien yang dilaporkan mengalami hipotermia (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN**).

***Warfarin* -** Dalam sebuah studi *in vitro*, *valproate* meningkatkan fraksi tak terikat *warfarin* hingga 32,6%. Relevansi terapeutiknya belum diketahui; namun, tes koagulasi harus dipantau jika terapi *divalproex sodium* diberikan pada pasien yang mengonsumsi anti-koagulan.

Zidovudine - Pada enam pasien yang seropositif HIV, pembersihan *zidovudine* (100 mg setiap delapan jam) menurun hingga 38% setelah pemberian *valproate* (250 atau 500 mg setiap delapan jam); waktu paruh *zidovudine* tidak terpengaruh.

Quetiapine - Pemberian *valproate* dan *quetiapine* secara bersamaan dapat meningkatkan risiko neutropenia/leukopenia.

Obat-obatan yang Tidak Memiliki Interaksi atau Kemungkinan Interaksi yang Tidak Penting Secara Klinis Telah Terpantau

Acetaminophen - *Valproate* tidak mempunyai efek terhadap parameter farmakokinetik *acetaminophen* ketika diberikan bersamaan kepada tiga pasien epilepsi.

Clozapine - Pada pasien psikotik (n=11), tidak ada interaksi yang terpantau ketika *valproate* diberikan bersamaan dengan *clozapine*.

Lithium - Pemberian bersamaan *valproate* (500 mg dua kali sehari) dan *lithium carbonate* (300 mg tiga kali sehari) kepada sukarelawan pria normal (n=16) tidak memberikan efek pada kinetik kadar mantap *lithium*.

Lorazepam - Pemberian *valproate* (500 mg dua kali sehari) dan *lorazepam* (1 mg dua kali sehari) secara bersamaan pada sukarelawan pria normal (n=9) diikuti dengan penurunan 17% dalam bersihan plasma *lorazepam*.

***Olanzapine* –** *Valproic acid* dapat menurunkan konsentrasi plasma *olanzapine*.

***Rufinamide* –** *Valproic acid* dapat menyebabkan peningkatan kadar *rufinamide* dalam plasma. Peningkatan ini bergantung pada konsentrasi *valproic acid*. Hati-hati, terutama pada anak-anak, karena efek ini lebih besar pada populasi ini.

Steroid Kontrasepsi Oral - Pemberian dosis tunggal *ethinyloestradiol* (50 mcg)/*levonorgestrel* (250 mcg) kepada enam wanita yang menjalani terapi *valproate* (200 mg dua kali sehari) selama dua bulan tidak menunjukkan adanya interaksi farmakokinetik.

FERTILITAS, KEHAMILAN DAN MENYUSUI

Divalproex sodium dikontraindikasikan sebagai pengobatan epilepsi selama kehamilan, kecuali jika tidak ada alternatif yang sesuai untuk mengobati epilepsi. *Divalproex sodium* dikontraindikasikan untuk digunakan pada wanita usia subur, kecuali langkah-langkah pencegahan kehamilan sebagaimana disebutkan dalam bagian **KONTRAINDIKASI** dan **PERINGATAN DAN PERHATIAN** telah dipenuhi.

Efek Teratogenisitas dan Perkembangan dari Pajanan pada Wanita dan Pria

Risiko Pajanan pada Kehamilan Terkait dengan *Valproate*

Valproate terbukti mampu melewati sawar plasenta baik pada spesies hewan maupun manusia (lihat bagian **Farmakokinetik**)

Risiko Pajanan Kehamilan Terkait dengan *Divalproex Sodium*

Pada wanita, baik monoterapi *divalproex sodium* dan politerapi *divalproex sodium* sering dikaitkan dengan *outcome* kehamilan yang abnormal. Data yang tersedia menunjukkan peningkatan risiko malformasi kongenital mayor dan gangguan perkembangan saraf pada monoterapi dan politerapi *divalproex sodium* (bersamaan dengan obat anti-epilepsi lain) dibandingkan dengan populasi yang tidak terpajan *divalproex sodium*.

Risiko pada Anak di mana Ayahnya Diterapi dengan *Divalproex Sodium*

Studi observasional retrospektif pada rekam medis di 3 negara Nordik Eropa menunjukkan peningkatan risiko gangguan perkembangan saraf (NDD) pada anak (dari 0 sampai 11 tahun) yang dilahirkan dari pria yang diterapi dengan *valproate* pada waktu konsepsi dibandingkan pria yang diterapi dengan *lamotrigine* atau *levetiracetam*. Risiko kumulatif NDD yang disesuaikan berkisar antara 5,6% sampai 6,3% pada kelompok *valproate* dibandingkan 2,5% sampai 3,6% pada pajanan monoterapi *lamotrigine/levetiracetam* gabungan. *Hazard ratio* (HR) gabungan yang disesuaikan untuk NDD secara keseluruhan yang diperoleh dari meta-analisis dataset adalah 1,47 (95% CI 1,10-1,96). Karena keterbatasan studi, tidak mungkin untuk menentukan subtipe NDD mana yang diteliti (gangguan spektrum autisme, ketidakmampuan intelektual, gangguan komunikasi, *attention deficit/hyperactivity disorder*, gangguan pergerakan) yang berperan dalam peningkatan risiko NDD secara keseluruhan. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut. Pilihan terapeutik alternatif dan kebutuhan kontrasepsi yang efektif harus didiskusikan dengan pasien pria yang berpotensi subur, setidaknya setiap tahun (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN**).

Malformasi kongenital karena pajanan *in utero*

Suatu meta-analisis (termasuk *registries* dan studi kohort) menunjukkan bahwa sekitar 11% dari anak-anak wanita epilepsi yang terpajan monoterapi *divalproex sodium* selama kehamilan memiliki malformasi kongenital mayor. Ini lebih besar daripada risiko malformasi mayor pada populasi umum (sekitar 2-3%). Risiko malformasi kongenital mayor pada anak setelah pajanan politerapi obat anti-epilepsi dalam kandungan termasuk *divalproex sodium* lebih tinggi dibandingkan politerapi obat anti-epilepsi yang tidak termasuk *divalproex sodium*. Risiko ini bergantung pada dosis dalam monoterapi *divalproex sodium*, dan data yang tersedia menunjukkan bahwa hal ini bergantung pada dosis dalam politerapi *divalproex sodium*. Namun, ambang batas bawah dosis yang mana tidak menunjukkan risiko, tidak dapat ditentukan berdasarkan data yang tersedia. Data yang tersedia menunjukkan peningkatan kejadian malformasi minor dan mayor. Jenis malformasi yang paling sering dijumpai meliputi defek *neural tube*, dismorfisme wajah, celah bibir dan langit-langit, kraniostenosis, defek jantung, ginjal, dan urogenital, defek tungkai (termasuk aplasia radius bilateral), dan beberapa anomali yang melibatkan berbagai sistem tubuh.

Pajanan *divalproex sodium* dalam kandungan dapat menyebabkan malformasi mata (termasuk koloboma dan mikroftalmos) yang telah dilaporkan bersamaan dengan malformasi kongenital lainnya. Malformasi mata ini dapat memengaruhi penglihatan.

Pajanan dalam kandungan terhadap *divalproex sodium* juga dapat mengakibatkan gangguan/kehilangan pendengaran karena malformasi telinga dan/atau hidung (efek sekunder) dan/atau toksisitas langsung pada fungsi pendengaran.

Kasus-kasus tersebut menggambarkan ketulian atau gangguan pendengaran, baik unilateral maupun bilateral. Pemantauan tanda dan gejala ototoksisitas dianjurkan.

Gangguan perkembangan saraf karena pajanan *in utero*

Data menunjukkan bahwa pajanan *divalproex sodium* dalam kandungan dapat berdampak buruk pada perkembangan mental dan fisik anak-anak yang terpajan. Risiko gangguan perkembangan saraf (termasuk yang autisme) tampaknya bergantung pada dosis jika *divalproex sodium* digunakan dalam monoterapi tapi ambang batas bawah dari dosis di mana tidak terdapat risiko, tidak dapat ditetapkan berdasarkan data yang tersedia. Jika *divalproex sodium* diberikan dalam politerapi dengan obat anti-epilepsi lain selama kehamilan, risiko gangguan perkembangan saraf pada keturunannya juga meningkat secara bermakna dibandingkan dengan anak-anak dari populasi umum atau yang lahir dari ibu epilepsi yang tidak diobati. Periode kehamilan yang paling berisiko terhadap efek ini masih belum pasti dan kemungkinan adanya risiko sepanjang kehamilan tidak dapat disingkirkan.

Ketika *divalproex sodium* diberikan dalam monoterapi, studi pada anak pra-sekolah yang terpajan *divalproex sodium* dalam kandungan menunjukkan bahwa hingga 30-40% mengalami keterlambatan perkembangan awal seperti berbicara dan berjalan lebih lambat, kemampuan intelektual yang lebih rendah, keterampilan bahasa yang buruk (berbicara dan memahami), dan masalah memori, yang mungkin mengindikasikan cacat perkembangan saraf. *Intelligence quotient* (IQ) yang diukur pada anak usia sekolah (usia 6) dengan riwayat pajanan *divalproex sodium* dalam kandungan rata-rata 7-10 poin lebih rendah daripada anak-anak yang terpajan anti-epilepsi lainnya.

Meskipun peran faktor perancu tidak dapat disingkirkan, terdapat bukti pada anak-anak yang terpajan *divalproex sodium* bahwa risiko gangguan intelektual mungkin tidak bergantung pada IQ ibu. Data mengenai *outcome* jangka panjang masih terbatas. Data yang tersedia menunjukkan bahwa anak-anak yang terpajan *divalproex sodium* dalam kandungan memiliki risiko lebih tinggi mengalami gangguan spektrum autistik (sekitar tiga kali lipat) dan autisme anak (sekitar lima kali lipat) dibandingkan dengan populasi studi umum.

Data yang tersedia menunjukkan bahwa anak-anak yang terpajan *divalproex sodium* dalam kandungan memiliki risiko lebih tinggi terkena *attention deficit/hyperactivity disorder* (ADHD) (sekitar 1,5 kali lipat) dibandingkan dengan populasi umum.

Berat badan lahir rendah yang tidak sesuai dengan usia kehamilan karena pajanan dalam kandungan

Pajanan terhadap *valproate* dalam kandungan dapat menyebabkan berat badan lahir rendah yang tidak sesuai dengan usia kehamilan. Dalam studi pra-klinik, penurunan berat badan janin yang terkait dosis dijumpai pada hewan yang terpajan *valproate* dalam kandungan dibandingkan hewan yang tidak terpajan (lihat bagian **Data Keamanan Pra-Klinik**).

Studi epidemiologi telah melaporkan penurunan rerata berat badan lahir, dan risiko lebih tinggi terlahir dengan berat badan rendah (<2500 gram) atau kecil untuk usia kehamilan (didefinisikan sebagai berat badan lahir di bawah persentil ke-10 yang dikoreksi dari usia kehamilan, stratifikasi dengan jenis kelamin) pada anak yang terpajan *valproate* dalam kandungan dibandingkan anak tidak terpajan atau terpajan *lamotrigine*. Data yang tersedia pada manusia tidak dapat menyimpulkan efek terkait dosis yang potensial.

Anak perempuan, remaja perempuan dan wanita usia subur (lihat di atas dan bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN**)

Jika seorang wanita ingin merencanakan kehamilan

- *Untuk indikasi epilepsi:* Selama kehamilan, kejang tonik klonik ibu dan status epileptikus dengan hipoksia dapat membawa risiko kematian tertentu bagi ibu dan anak yang belum lahir.
- *Untuk indikasi epilepsi:* Pada wanita yang berencana untuk hamil atau sedang hamil, pengobatan *divalproex sodium* harus dinilai ulang.
- *Untuk indikasi epilepsi:* Jika seorang wanita merencanakan kehamilan atau menjadi hamil, pengobatan *divalproex sodium* harus dihentikan.
- *Untuk indikasi epilepsi:* Pada wanita yang berencana untuk hamil, segala upaya harus dilakukan untuk beralih ke pengobatan alternatif yang tepat sebelum pembuahan, jika memungkinkan.

Jika seorang wanita merencanakan kehamilan

Untuk indikasi epilepsi, jika seorang wanita berencana untuk hamil, seorang spesialis (sebaiknya) yang berpengalaman dalam penanganan epilepsi, harus menilai kembali pengobatan *divalproex sodium*, *valproic acid* dan mempertimbangkan pilihan pengobatan alternatif. Segala upaya harus dilakukan untuk beralih ke pengobatan alternatif yang tepat sebelum konsepsi, dan sebelum kontrasepsi dihentikan (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN**). Jika peralihan tidak memungkinkan, wanita tersebut harus mendapat konseling lebih lanjut mengenai risiko *divalproex sodium* bagi janin untuk mendukung pengambilan keputusan yang tepat terkait perencanaan keluarga.

Wanita hamil

Divalproex sodium sebagai pengobatan epilepsi dikontraindikasikan pada kehamilan kecuali tidak ada pengobatan alternatif yang sesuai (lihat bagian **KONTRAINDIKASI** dan **PERINGATAN DAN PERHATIAN**), sebagaimana dievaluasi dan diputuskan oleh dokter yang merawat.

Jika seorang wanita yang menggunakan *divalproex sodium* hamil, ia harus segera dirujuk ke dokter spesialis (sebaiknya) untuk mempertimbangkan pilihan pengobatan alternatif. Selama kehamilan, kejang tonik klonik maternal dan status epileptikus disertai hipoksia dapat menimbulkan risiko kematian tertentu bagi ibu dan janin.

Jika, meskipun terdapat risiko yang diketahui terkait penggunaan *divalproex sodium* selama kehamilan dan setelah mempertimbangkan pengobatan alternatif secara cermat, sebaiknya oleh dokter spesialis, dalam keadaan pengecualian seorang ibu hamil harus mendapat *divalproex sodium* untuk epilepsi, maka dianjurkan untuk:

- Gunakan dosis efektif terendah dan bagi dosis harian *divalproex sodium* menjadi beberapa dosis kecil untuk diminum sepanjang hari. Penggunaan formulasi lepas lambat mungkin lebih baik daripada formulasi pengobatan lain untuk menghindari konsentrasi plasma puncak yang tinggi (lihat bagian **POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN**).

Risiko Janin

Valproate dapat menyebabkan malformasi kongenital mayor, terutama cacat *neural tube* (misalnya spina bifida). Selain itu, *valproate* dapat menyebabkan penurunan skor IQ setelah pajanan di dalam kandungan.

Semua pasien dengan pajanan *divalproex sodium* selama kehamilan dan pasangannya harus mempertimbangkan pemantauan pra-natal khusus untuk mendeteksi kemungkinan terjadinya cacat *neural tube* atau malformasi lainnya.

Bukti yang tersedia tidak menunjukkan bahwa suplementasi *folate* sebelum kehamilan dapat mencegah risiko cacat *neural tube* yang dapat terjadi pada semua kehamilan.

Risiko pada bayi baru lahir

- Kasus sindrom hemoragi sangat jarang dilaporkan pada bayi baru lahir yang ibunya mengonsumsi *divalproex sodium* selama kehamilan. Sindrom hemoragi ini berkaitan dengan trombositopenia, hipofibrinogenemia, dan/atau penurunan faktor koagulasi lainnya. Afibrinogenemia juga telah dilaporkan dan dapat berakibat fatal. Namun, sindrom ini harus dibedakan dari penurunan faktor vitamin K yang diinduksi oleh *phenobarbital* dan penginduksi enzimatik. Oleh karena itu, jumlah trombosit, kadar fibrinogen plasma, tes koagulasi, dan faktor koagulasi harus diperiksa pada neonatus.
- Kasus hipoglikemia telah dilaporkan pada bayi baru lahir yang ibunya mengonsumsi *divalproex sodium* selama trimester ketiga kehamilan mereka.
- Kasus hipotiroidisme telah dilaporkan pada bayi baru lahir yang ibunya mengonsumsi *divalproex sodium* selama kehamilan.
- Sindrom penarikan obat (seperti khususnya agitasi, mudah tersinggung, hipereksitabilitas, gelisah, hiperkinesia, gangguan tonisitas, tremor, kejang dan gangguan makan) dapat terjadi pada bayi baru lahir yang ibunya telah mengonsumsi *divalproex sodium* selama trimester terakhir kehamilan mereka.

Menyusui

Divalproex sodium diekskresikan dalam ASI dengan konsentrasi berkisar antara 1% hingga 10% dari kadar serum ibu. Gangguan hematologi telah ditemukan pada bayi baru lahir/bayi yang disusui dari ibu yang diobati (lihat bagian **EFEK SAMPING**). Keputusan harus dibuat apakah akan menghentikan menyusui atau menghentikan/menunda sementara pengobatan *divalproex sodium* dengan mempertimbangkan manfaat menyusui bagi anak dan manfaat pengobatan bagi ibu.

Kesuburan

Amenore, ovarium polikistik, dan peningkatan kadar testosteron telah dilaporkan pada wanita yang menggunakan *divalproex sodium* (lihat bagian **EFEK SAMPING**). Pemberian *divalproex sodium* juga dapat mengganggu kesuburan pria (lihat bagian **EFEK SAMPING**). Dalam beberapa kasus di mana *valproate* diganti/dihentikan atau dosis hariannya diturunkan, penurunan potensi kesuburan pria dilaporkan reversibel pada sebagian besar kasus, tetapi tidak semua, dan keberhasilan konsepsi juga telah terpantau.

Dampak pada kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin

Karena *divalproex sodium* dapat menimbulkan depresi SSP, khususnya bila dikombinasikan dengan depresan SSP lain (misalnya alkohol), pasien harus disarankan untuk tidak melakukan aktivitas berbahaya, seperti mengemudikan mobil atau mengoperasikan mesin berbahaya, sampai diketahui bahwa mereka tidak lagi mengantuk akibat obat tersebut.

EFEK SAMPING

Efek samping berikut yang mungkin terkait dengan *valproate* ditunjukkan dengan klasifikasi kelas sistem organ MedDRA. Frekuensi pengelompokan diklasifikasikan berdasarkan konvensi berikut: sangat umum (≥1/10), umum (≥1/100 sampai <1/10), tidak umum (≥1/1.000 sampai <1/100), jarang (≥1/10.000 sampai <1/1.000), sangat jarang (<1/10.000), dan tidak diketahui (tidak dapat diperkirakan dari data yang tersedia).

Kelas Sistem Organ	Frekuensi	Efek Samping
Gangguan kongenital, familial, dan genetik	Malformasi kongenital dan gangguan perkembangan	
	Tidak diketahui	Porfiria akut
Gangguan sistem darah dan limfatik	Umum	Trombositopenia
	Tidak umum	Anemia, anemia hipokromik, leukopenia, trombositopenik purpura
	Tidak diketahui	Agranulositosis, anemia defisiensi *folate*, anemia makrositik, anemia aplastik, kegagalan sumsum tulang, eosinofilia, hipofibrinogenemia, limfositosis, makrositosis, pansitopenia, penghambatan agregasi trombosit
Investigasi	Umum	Penurunan berat badan, peningkatan berat badan
	Tidak umum	Peningkatan *alanine aminotransferase*[1], peningkatan *aspartate aminotransferase*[1], peningkatan kreatinin darah, penurunan *folate* darah, peningkatan *lactate dehydrogenase* darah[1], peningkatan urea darah, peningkatan kadar obat, tes fungsi hati abnormal[1], peningkatan *iodine* terikat protein, penurunan jumlah sel darah putih
	Tidak diketahui	Morfologi Pelger-Huet yang didapat[14], peningkatan bilirubin darah[1], penurunan *carnitine*, tes fungsi tiroid abnormal
Gangguan sistem saraf	Sangat umum	Somnolen, tremor
	Umum	Amnesia, ataksia, pusing, disgeusia, sakit kepala, nistagmus, parestesi, gangguan bicara
	Tidak umum	Afasia, koordinasi abnormal, disartria, distonia, ensefalopati[2], hiperkinesia, hiperrefleksia, hipertonia, hipoestesia, hiporefleksia, kejang[3], stupor, diskinesia tardif, defek lapangan penglihatan
	Tidak diketahui	Asteriksis, atrofi serebelar[4], atrofi serebral[4], gangguan kognitif, koma, gangguan ekstrapiramidal, gangguan dalam perhatian, gangguan memori, parkinsonisme, hiperaktivitas psikomotor, gangguan kemampuan psikomotor, sedasi[5]
Gangguan telinga dan labirin	Umum	Tinitus
	Tidak umum	Tuli[6], gangguan telinga, hiperakusis, vertigo
	Tidak diketahui	Nyeri telinga
Gangguan saluran napas, toraks, dan mediastinum	Tidak umum	Batuk, dispnea, disfonia, epistaksis, faringitis
	Tidak diketahui	Efusi pleura
Gangguan saluran cerna	Sangat umum	Mual[7]
	Umum	Nyeri abdomen, konstipasi, diare, dispepsia[7], flatulen, muntah[7]
	Tidak umum	Inkontinensia anal, gangguan anorektal, napas berbau, mulut kering, disfagia, eruktasi, perdarahan gusi, glositis, hematemesis, melena, pankreatitis[8], tenesmus rektal, hipersekresi salivasi, abses periodontal
	Tidak diketahui	Gangguan gusi, hipertrofi gusi, pembesaran kelenjar parotis
Gangguan ginjal dan saluran kemih	Tidak umum	Hematuria, *micturition urgency*, polakiuria, inkontinensia urin, vaginitis
	Tidak diketahui	Enuresis, sindrom Fanconi[9], gagal ginjal, nefritis tubulointerstisial
Gangguan kulit dan jaringan subkutan	Umum	Alopesia[10], ekimosis, pruritus, ruam
	Tidak umum	Akne, angioedema, dermatitis eksfoliatif, kulit kering, eksema, eritema nodosum, hiperhidrosis, gangguan kuku, petekie, seboroik
	Tidak diketahui	Vaskulitis kutaneus, ruam kulit dengan eosinofilia dan sindrom gejala sistemik (DRESS), eritema multiforme, gangguan kuku, hiperpigmentasi, gangguan bantalan kuku, reaksi fotosensitivitas, sindrom Stevens-Johnson, nekrolisis epidermal toksik
Gangguan muskuloskeletal dan jaringan penghubung	Tidak umum	Mialgia, artralgia, spasme otot, otot berkedut, kelemahan otot
	Tidak diketahui	Penurunan densitas tulang, nyeri tulang, osteopenia, osteoporosis, rabdomiolisis, lupus eritematosus sistemik
Gangguan endokrin	Tidak diketahui	Hiperandrogenisme[11], hipotiroidisme, *inappropriate anti-diuretic hormone secretion*
Gangguan metabolisme dan nutrisi	Umum	Penurunan nafsu makan, peningkatan nafsu makan
	Tidak umum	Hiperkalemia, hipernatremia, hipoglikemia, hiponatremia, hipoproteinemia
	Tidak diketahui	Defisiensi biotin, dislipidemia, hiperamonemia, hipokarnitinemia, resistensi insulin, obesitas
Neoplasma jinak, ganas, dan tidak spesifik (termasuk kista dan polip)	Tidak umum	Hemangioma kulit
	Tidak diketahui	Sindrom mielodisplastik
Gangguan vaskular	Tidak umum	Hipotensi ortostatik, pucat, gangguan vaskular perifer, vasodilatasi
Gangguan umum dan kondisi tempat pemberian	Sangat umum	Astenia
	Umum	Gangguan cara berjalan, edema perifer
	Tidak umum	Nyeri punggung, malaise, nyeri dada, menggigil, edema wajah, inflamasi tempat injeksi[13], nyeri pada tempat injeksi[13], reaksi pada tempat injeksi[13], pireksia
	Tidak diketahui	Hipotermia
Gangguan hepatobiliaris	Tidak diketahui	Hepatotoksisitas
Gangguan sistem reproduksi dan payudara	Tidak umum	Amenore, dismenore, disfungsi ereksi, menoragi, gangguan menstruasi, metroragi, perdarahan vagina
	Tidak diketahui	Pembesaran payudara, galaktore, infertilitas pria[12], menstruasi tidak teratur, ovarium polikistik
Gangguan psikiatri	Umum	Mimpi abnormal, labilitas afek, kebingungan, depresi, insomnia, gugup, berpikir abnormal
	Tidak umum	Agitasi, kecemasan, apati, katatonia, delirium, *mood* euforia, halusinasi, permusuhan, gangguan personalitas
	Tidak diketahui	Perilaku abnormal, agresi, gangguan emosi, gangguan belajar, gangguan psikotik
Gangguan jantung	Tidak umum	Bradikardi, henti jantung, gagal jantung kongestif, takikardi, hipertensi, palpitasi
Gangguan mata	Umum	Ambliopia, diplopia
	Tidak umum	Kromatopsia, mata kering, gangguan mata, nyeri mata, gangguan lakrimasi, miosis, fotofobia, gangguan penglihatan
Gangguan sistem imun	Tidak diketahui	Reaksi anafilaktik, hipersensitivitas
Infeksi dan infestasi	Umum	Infeksi
	Tidak umum	Bronkitis, furunkel, gastroenteritis, herpes simpleks, influenza, rinitis, sinusitis
	Tidak diketahui	Otitis media, pneumonia, infeksi saluran kemih
Cedera, keracunan, dan komplikasi prosedural	Umum	Cedera

[1] dapat merefleksikan hepatotoksisitas yang berpotensi serius (lihat **PERINGATAN DAN PERHATIAN**)

[2] ensefalopati dengan atau tanpa demam terjadi segera setelah induksi monoterapi *valproate* tanpa bukti disfungsi hepatik atau kadar *valproate* plasma yang tinggi. Walaupun pemulihan telah ditunjukkan setelah obat dihentikan, terdapat fatalitas pada pasien dengan ensefalopati hiperamonemik, terutama pada pasien dengan gangguan siklus urea yang mendasarinya (lihat **PERINGATAN DAN PERHATIAN**). Ensefalopati tanpa peningkatan kadar amonia juga telah terpantau

[3] pertimbangkan perburukan kejang dan mengacu pada bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN**

[4] reversibel dan ireversibel. Atrofi serebral yang terlihat pada anak yang terpajan *valproate* dalam kandungan menyebabkan berbagai bentuk kejadian neurologi, termasuk keterlambatan perkembangan dan gangguan psikomotor (lihat **PERINGATAN DAN PERHATIAN**)

[5] terlihat pada pasien yang mendapat *valproate* saja tetapi paling sering terjadi pada pasien yang mendapat terapi kombinasi. Sedasi biasanya berkurang setelah penurunan obat anti-epileptik lain

[6] baik reversibel atau ireversibel

[7] efek ini biasanya bersifat sementara dan jarang memerlukan penghentian terapi

[8] termasuk pankreatitis akut termasuk fatalitas

[9] terjadi terutama pada anak-anak

[10] reversibel

[11] dengan kejadian hirsutisme, virilisme, akne, alopesia pola pria, peningkatan androgen

[12] termasuk azoospermia, analisis semen abnormal, penurunan jumlah sperma, morfologi spermatozoa abnormal, aspermia, dan penurunan motilitas spermatozoa (lihat bagian **FERTILITAS, KEHAMILAN DAN MENYUSUI**)

[13] Efek samping spesifik karena injeksi *sodium valproate*

[14] Kasus isolasi anomali Pelger-Huet yang didapat

Mengenali kasus ini penting untuk menghentikan *valproate* karena penghentian terapi merupakan terapi utama jika diinduksi obat dan selanjutnya menghindari *over* diagnosis gangguan neoplastik yang tidak perlu, seperti sindrom mielodisplastik. Anomali morfologi ini juga dapat dikaitkan dengan sitopenia lainnya.

Populasi anak-anak

Profil keamanan *valproate* pada populasi anak-anak sebanding dengan dewasa, tetapi beberapa efek samping lebih berat atau terutama terpantau pada populasi anak-anak. Anak-anak kecil berisiko tinggi terkena pankreatitis. Risiko ini menurun seiring bertambahnya usia (lihat bagian **CARA KERJA OBAT, FARMAKODINAMIK, DAN FARMAKOKINETIK**).

Gangguan kejiwaan seperti agresi, agitasi, gangguan perhatian, perilaku abnormal, hiperaktivitas psikomotor, dan gangguan belajar terutama diamati pada populasi anak-anak.

Apabila ada keluhan efek samping atau kondisi tidak nyaman selama dan setelah penggunaan obat, konsultasikan ke dokter, apoteker, atau perawat Anda, termasuk efek samping yang tidak tertera pada Informasi Produk ini. Anda dapat juga melaporkan keluhan tersebut secara langsung dengan mengirim email ke pharmacovigilance@kalbe.co.id atau Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560
Email: pv-center@pom.go.id
Phone: +62-21-4244691 Ext. 1079
Website: https://e-meso.pom.go.id

Dengan melaporkan efek samping, Anda dapat membantu memberikan informasi lebih lanjut mengenai keamanan obat ini.

OVERDOSIS DAN PENGOBATAN

Overdosis *valproate* dapat menyebabkan somnolen, blok jantung, hipotensi, kolaps sirkulasi/syok, dan koma dalam. Kematian telah dilaporkan; namun, pasien telah pulih dari kadar *valproate* setinggi 2.120 mcg/mL.

Adanya kandungan sodium dalam formulasi *valproate* dapat menyebabkan hipernatremia jika dikonsumsi secara overdosis.

Jika terjadi overdosis *valproate* yang mengakibatkan hiperamonemia, *carnitine* dapat diberikan melalui jalur IV untuk mencoba menormalkan kadar amonia.

Dalam situasi overdosis, fraksi obat yang tidak terikat protein tinggi dan hemodialisis atau hemodialisis tandem plus hemoperfusi dapat mengakibatkan pengeluaran obat yang signifikan. Manfaat bilas lambung atau emesis akan bervariasi tergantung waktu sejak konsumsi. Tindakan suportif umum harus diterapkan dengan perhatian khusus pada pemeliharaan keluaran urin yang adekuat.

Naloxone telah dilaporkan dapat membalikkan efek depresan SSP akibat overdosis *valproate*. Karena *naloxone* secara teoritis juga dapat membalikkan efek anti-epilepsi *valproate*, penggunaannya harus dilakukan dengan hati-hati pada pasien epilepsi.

CARA PENYIMPANAN

Simpan di bawah suhu 30°C.

JENIS DAN BESAR KEMASAN

Dus: 10 strip @ 10 kaplet salut enterik
No. Reg. GKL2208521007A1

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Catatan: Data klinik dan pra-klinik yang digunakan adalah data dari produk inovator.

Diproduksi oleh :
PT KALBE FARMA Tbk., Bekasi – Indonesia
Untuk :
HJ HEXPHARM JAYA
A Kalbe Company
BEKASI - INDONESIA