

MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL

Depakene®
(ácido valproico)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Cápsulas

250mg



MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DEPAKENE®

ácido valproico

APRESENTAÇÃO

DEPAKENE® (ácido valproico) 250 mg cápsula: embalagem contendo 25 ou 50 cápsulas.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

ácido valproico.....250 mg

Excipientes: óleo de milho, propilparabeno (E216), metilparabeno (E218), glicerol, água purificada, dióxido de titânio, gelatina, corante amarelo FD&C nº 6 e óleo mineral.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Epilepsia: DEPAKENE® (ácido valproico) é destinado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.

DEPAKENE® também é destinado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa.

Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epilépticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os estudos descritos neste item foram conduzidos com divalproato de sódio oral.

Epilepsia

Crises Parciais Complexas (CPC)

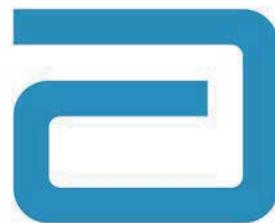
A eficácia do divalproato de sódio na redução da incidência de crises parciais complexas (CPC) que ocorrem de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises foi estabelecida em dois ensaios controlados usando divalproato de sódio comprimidos revestidos.

Em um estudo multiclínico, placebo-controlado, empregado como terapia adjuvante, 144 pacientes que continuaram a apresentar oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepilépticas originais, divalproato de sódio ou placebo.

Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos por um total de 16 semanas. A Tabela 1 descreve os achados.

Tabela 1
Estudo de Terapia Adjuvante
Incidência Média de CPC por 8 semanas

Tratamento ADD-	Número de	Incidência no início	Incidência
-----------------	-----------	----------------------	------------



ON	Pacientes		Experimento
Divalproato de sódio	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5

*Redução estatisticamente significativa no início maior para divalproato de sódio do que em placebo no nível $p \leq 0,05$.

A Figura 1 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução das taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y no estudo de tratamento adjuvante. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento efetivo é deslocada para a esquerda da curva do placebo. O resultado demonstrou que a proporção de pacientes que atingiram um determinado nível de melhoria com divalproato de sódio foi consistentemente maior do que os pacientes que usaram placebo. Por exemplo, 45% dos pacientes tratados com divalproato de sódio tiveram uma redução na taxa de CPCs maior ou igual a 50%, comparado a 23% de melhoria para os pacientes que usaram placebo.

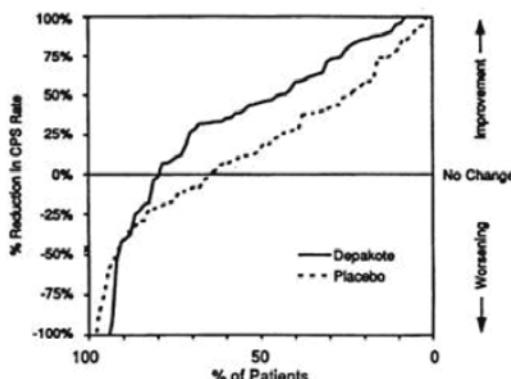


Figura 1

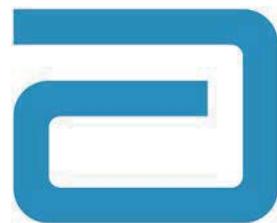
O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepilética. O estudo comparou a incidência de CPCs entre os pacientes randomizados para receber altas ou baixas doses de tratamento. Os pacientes foram selecionados para participarem dos estudos somente se:

- 1) apresentaram duas ou mais CPCs por quarto semanas, durante um período de oito a doze semanas de monoterapia com doses adequadas de antiepiléticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona); e
- 2) pacientes que passaram por uma transição de duas semanas bem sucedida para divalproato de sódio.

Os pacientes foram então submetidos à ingestão das doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepilética concomitante, por um período de 22 semanas. Porém, menos de 50% dos pacientes finalizaram os estudos. Nos pacientes convertidos à monoterapia com divalproato de sódio, a média total das concentrações de valproato durante a monoterapia foram de 71 e 123 mcg/ml para a dose baixa e dose alta, respectivamente. A Tabela 2 apresenta os achados para todos os pacientes randomizados que passaram por pelo menos uma avaliação pós-randomização.

Tabela 2
Estudo Monoterápico
Incidência Média de CPC em 8 semanas

Tratamento	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência na Fase de Randomização
------------	---------------------	----------------------	------------------------------------



Dose alta de divalproato de sódio	131	13,2	10,7*
Dose baixa de divalproato de sódio	134	14,2	13,8

* Redução estatisticamente significativa no início maior para a dose alta do que para a dose baixa no nível $p \leq 0,05$.

A Figura 2 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução nas taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y do estudo monoterápico. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento mais efetivo é deslocada para a esquerda da curva que demonstra um tratamento menos efetivo. Os resultados mostraram que a redução na incidência de CPCs foi significantemente maior quando administrada altas doses de divalproato de sódio. Por exemplo, quando da alteração da monoterapia de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou primidona para administração de doses elevadas de divalproato de sódio como monoterapia, 63% dos pacientes sofreram nenhuma alteração ou uma redução de taxas de epilepsia parcial complexa, em comparação com 54% dos pacientes que receberam doses mais baixas de divalproato de sódio.

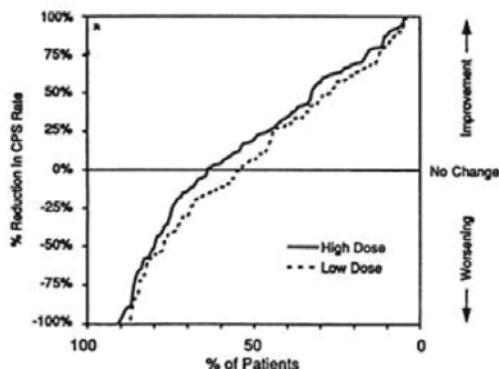


Figura 2

Referências Bibliográficas: caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor, entre em contato com nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor – Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O ácido valproico se dissocia no íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade: doses orais equivalentes dos produtos DEPAKOTE® (divalproato de sódio) e DEPAKENE® cápsulas (ácido valproico) liberam quantidades equivalentes de íon valproato sistemicamente. Embora a taxa de absorção do íon valproato possa variar de acordo com a formulação administrada (líquida, sólida ou sprinkle), as condições de uso (jejum ou pós-prandial) e métodos de administração (isto é, se o conteúdo das cápsulas é espalhado nos alimentos ou se as cápsulas são ingeridas intactas), estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado em uso crônico no



tratamento da epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos de valproato no $T_{máx}$ e $C_{máx}$ possam ser importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de dose única, o efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido (aumento em $T_{máx}$ de 4 para 8 horas) do que na absorção de cápsulas sprinkle (aumento em $T_{máx}$ de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrointestinal e a flutuação das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia do valproato como anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos em modelos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não tem consequências conhecidas do ponto de vista clínico. Não é conhecido se as taxas de absorção influenciam a eficácia do valproato no tratamento da mania ou no tratamento da enxaqueca. A coadministração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formas farmacêuticas de divalproato de sódio e ácido valproico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia (ver “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização do estado clínico e concentração plasmática do valproato.

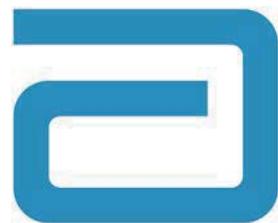
Distribuição:

Ligaçāo às proteínas: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/ml para 18,5% com concentração de 130 mcg/ml. A ligação proteica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros medicamentos (por exemplo, ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida) (ver “**6. Interações Medicamentosas**” para mais informações sobre interações farmacocinéticas de valproato com outras substâncias).

Distribuição no SNC: as concentrações de valproato no fluido cerebroespinal aproximam-se das concentrações de valproato não ligado às proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).

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

Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretado na urina. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m² e 11 L/1,73 m², respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m² e 92 L/1,73 m², respectivamente. A meia vida terminal média para a monoterapia com valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando



medicamentos antiepilepticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilepticos deverá ser mais rigorosa sempre que um outro antiepileptico for introduzido ou retirado.

Populações especiais

Neonatos: crianças nos dois primeiros meses de vida tem uma marcada diminuição na capacidade de eliminação de valproato, quando comparadas com crianças mais velhas e adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças abaixo de dez dias variou de 10 a 67 horas em comparação com uma variação de 7 a 13 horas em crianças maiores que dois meses.

Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, ml/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças tem parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.

Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos (ver “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Gênero: não há diferenças no clearance da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal entre homens e mulheres ($4,8 \pm 0,17$ e $4,7 \pm 0,07$ L/h/1,73m², respectivamente).

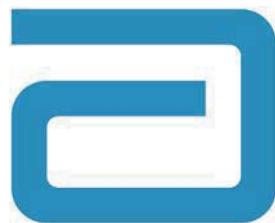
Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do valproato não foram estudados.

Doenças hepáticas: ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES** e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatotoxicidade**”. Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.

Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 ml/minuto). No entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. Portanto, ajustes de doses não são necessários em pacientes com insuficiência renal. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa.

Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a concentração não linear de valproato ligado à proteína, o qual afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/ml para 18,5% em 130 mcg/ml. Frações livres maiores do que as esperadas podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.

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



4. CONTRAINDICAÇÕES

DEPAKENE® (ácido valproico) é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao ácido valproico ou aos demais componentes da fórmula do produto.
- Doença hepática ou disfunção hepática significativa;
- Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG; ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG;
- Distúrbios do ciclo da ureia (DCU);
- Pacientes com porfiria.

DEPAKENE® (ácido valproico) é contraindicado na profilaxia de crises de enxaqueca em mulheres grávidas e mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com DEPAKENE® (ácido valproico).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Trombocitopenia**”) e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente. Os pacientes com indicação de cirurgias eletivas que estão recebendo divalproato de sódio devem ser monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação antes da cirurgia.

Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50mg/Kg/dia em média, tiveram pelo menos um valor menor que 75×10^9 plaquetas por litro.

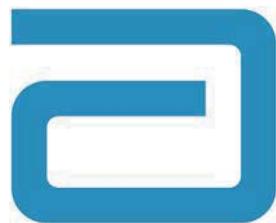
Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno na contagem normal das plaquetas. Nos pacientes restantes, a contagem de plaquetas normalizou-se com a continuidade do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia aparece aumentar significativamente em concentrações de valproato maiores que 110 mcg/ml em mulheres ou 135 mcg/ml em homens. Evidências de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação é um indicativo para a redução da dose ou interrupção da terapia.

Uma vez que o divalproato de sódio pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas da concentração plasmática de valproato e medicamentos concomitantes são recomendadas durante a terapia inicial (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”). O valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Foram relatadas alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de valproato. Desconhece-se o significado clínico desse fato.

Há estudos “in vitro” que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV em certas condições experimentais. A consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas “in vitro” é incerta para pacientes recebendo terapia antirretroviral suppressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo valproato ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

Os pacientes com deficiência subjacente de carnitina-palmitoil-transferase (CPT) tipo II devem ser advertidos do alto risco de rabdomiólise durante o tratamento com valproato.



Hepatotoxicidade: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo ácido valproico. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento. Hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômito. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas. Testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses. No entanto, os médicos não devem confiar totalmente na bioquímica sérica, uma vez que estes exames nem sempre apresentam alterações, sendo, portanto, fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos cuidadosos. Deve-se ter muito cuidado quando divalproato de sódio for administrado em pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas, com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica, podem ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade apresentam um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aquelas com condições anteriormente mencionadas. Quando o divalproato de sódio for usado neste grupo de pacientes, deverá ser administrado com extremo cuidado e como agente único. Os benefícios da terapia devem ser avaliados em relação aos riscos. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção hepática significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção hepática progrediu apesar da descontinuação do medicamento (ver “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

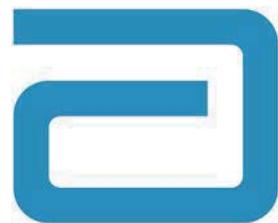
O ácido valproico é contraindicado em pacientes com conhecida desordem da mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada a POLG (ver “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.

Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o ácido valproico deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com ácido valproico para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Pancreatite: casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais a óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato. Em estudos clínicos, ocorreram 2 casos de pancreatite em 2416 pacientes sem etiologia alternativa, representando 1044 pacientes ao ano do experimento. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos que dor abdominal, náusea, vômito e/ou anorexia, podem ser



sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o valproato deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU): foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia, um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência de ornitina-transcarbamilase. Antes de iniciar o tratamento com valproato, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:

- 1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardos mentais inexplicáveis, ou história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
- 2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de ureia sanguínea, evacuação proteica; 3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
- 4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hiperamonemias e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato**”).

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilepticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilepticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilepticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras, porém as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para indicações psiquiátricas foram similares. Pacientes tratados com um antiepileptico para qualquer indicação devem ser monitorados para o aparecimento ou piora da depressão, comportamento ou pensamentos suicidas, e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento.

Qualquer um que leve em consideração a prescrição do divalproato de sódio ou qualquer outro antiepileptico deve levar em conta, o risco de comportamento ou pensamentos suicidas com o risco da doença não tratada. Epilepsia e muitas outras doenças para as quais os antiepilepticos são prescritos estão associadas com morbidade e um aumento no risco de comportamento e pensamentos suicidas. Caso o comportamento e os pensamentos suicidas surjam durante o tratamento, o prescritor deve considerar se o aparecimento destes sintomas em qualquer paciente pode estar relacionado à doença que está sendo tratada. Pacientes, seus responsáveis e familiares devem ser informados que os antiepilepticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento, ou o surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) podem reduzir as concentrações séricas valproato a níveis subterapêuticos, resultando em perda de controle das crises. Os níveis séricos de valproato devem ser monitorados frequentemente após o início da terapia com carbapenêmicos. Tratamento alternativo com antibacterianos e anticonvulsivantes deve ser considerado se os níveis séricos de



valproato tiverem queda significativa ou deterioração do controle das crises (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Antibióticos Carbapenêmicos**”).

Trombocitopenia: a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50 mg/kg/dia, em média, apresentaram pelo menos um valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9 /L$. Aproximadamente metade desses pacientes tiveram o tratamento descontinuado, com retorno das contagens de plaquetas ao normal. Nos pacientes remanescentes, as contagens de plaquetas normalizaram-se mesmo com a continuação do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia pareceu aumentar significativamente em concentrações totais de valproato $\geq 110 \text{ mcg/ml}$ (mulheres) ou $\geq 135 \text{ mcg/ml}$ (homens). O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Disfunção hepática: ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatotoxicidade**”.

Hiperamonemia: foi relatada hiperamonemia em associação com a terapia com valproato e pode estar presente apesar dos testes de função hepática normais. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicada e vômito ou mudanças no status mental, a encefalopatia hiperamonêmica deve ser considerada e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hipotermia**”). Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemia deve ser iniciada, e os pacientes devem ser submetidos a investigação para determinar as desordens do ciclo da ureia (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Distúrbios do Ciclo da Ureia e Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato**”).

Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato deve ser considerada.

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: a administração concomitante de topiramato e de ácido valproico foi associada com hiperamonemia, com ou sem encefalopatia, nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isoladamente. Os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemia (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hipotermia**”). Em muitos casos, os sintomas e sinais diminuem com a descontinuação de uma das drogas. Este evento adverso não está relacionado com uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.

Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e ácido valproico pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Desordens do Ciclo da Ureia e Hiperamonemia**”).

Pacientes e responsáveis devem ser informados sobre os sinais e sintomas associados à encefalopatia hiperamonêmica, requerendo avaliação médica se esses sintomas ocorrerem.

Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35°C tem sido relatada em associação com a terapia com valproato em conjunto e na ausência de



hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Topiramato**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hiperamonemia e Encefalopatia associadas ao uso concomitante de topiramato**”). Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a análise dos níveis de amônia no sangue.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: foram raramente relatadas com associação temporal próxima após o início da terapia com o valproato em adultos e em pacientes pediátricos (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora houvesse um número limitado de relatos, muitos destes casos resultaram em hospitalização e pelo menos, uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio eram diversos; entretanto, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos do sistema. Outras manifestações associadas podem incluir linfadenopatia, hepatite, anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades hematológicas (por exemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurido, nefrite, oligúria, síndrome hepatorenal, artralgia e astenia. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o valproato deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado. Embora a existência de sensibilidade cruzada com outras drogas que produzem esta síndrome não seja clara, a experiência com drogas associadas a hipersensibilidade de múltiplos órgãos indicaria que isso é possível.

Este medicamento contém propilparabeno E216 e metilparabeno E218 que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Carcinogênese: observou-se uma variedade de neoplasmas em ratos Sprague-Dawley e camundongos ICR (HA/ICR) recebendo ácido valproico oralmente em doses de 80 e 170 mg/kg/dia, por dois anos (aproximadamente 10% a 50 % da dose diária humana máxima, em mg/m²). Os principais achados foram um aumento estatisticamente significante na incidência de fibrossarcomas subcutâneos em ratos machos recebendo altas doses de ácido valproico e de adenomas pulmonares benignos relacionado à dose, em camundongos machos recebendo ácido valproico. O significado desses achados para humanos não é conhecido até o momento.

Mutagênese: estudos com valproato, usando sistemas bacterianos “in vitro” (teste de AMES) não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento na frequência de aberrações cromossômicas (SCE) em um estudo citogenético “in vivo” em ratos. Aumento na frequência de alterações nas cromátides irmãs foi relatado em um estudo de crianças epilépticas recebendo valproato, mas esta associação não foi observada em estudos conduzidos com adultos. Houve algumas evidências de que a frequência de SCE poderia estar associada com epilepsia. O significado biológico desse aumento não é conhecido.



Fertilidade: estudos de toxicidade crônica em ratos jovens e adultos e em cães demonstraram redução da espermatozoide e atrofia testicular com doses orais de 400 mg/kg/dia ou mais em ratos (aproximadamente equivalente a ou maior do que a dose diária máxima em humanos na base de mg/m²) e 150 mg/kg/dia ou mais em cães (aproximadamente 1,4 vezes a dose diária máxima em humanos na base de mg/m²). Estudos de fertilidade de segmento em ratos mostraram que doses orais de até 350 mg/kg/dia (aproximadamente igual à dose máxima diária em humanos na base de mg/m²) durante 60 dias não afetaram a fertilidade. O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.

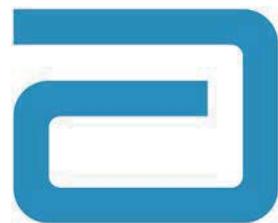
Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) apresentavam idade superior a 65 anos. Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças pré-existentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes. Não existe informação suficiente disponível para discernir sobre a segurança e eficácia de divalproato de sódio para a profilaxia de enxaquecas em pacientes acima de 65 anos.

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico com valproato em pacientes idosos com demência (idade média=83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125 mg/dia para uma dose alvo de 20 mg/kg/dia. Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devidas à sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), houve consumo nutricional reduzido associado e perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior ureia sanguínea.

Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva. A dose inicial deverá ser reduzida nestes pacientes e reduções de dosagem ou descontinuação deverão ser consideradas para pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: a experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o divalproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos induidores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valproico não ligado e total desejados. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valproico. A interpretação das concentrações de ácido valproico em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. A segurança e a eficácia do divalproato de sódio para o tratamento de mania aguda não foram estudadas em indivíduos abaixo de 18 anos de idade, bem como também não foram avaliadas para a profilaxia da enxaqueca em indivíduos abaixo de 16 anos de idade. A toxicologia básica e as manifestações patológicas do valproato de sódio em ratos no período neonatal (quatro dias de vida) e juvenil (14 dias de vida)



são semelhantes àquelas observadas em ratos adultos jovens. Entretanto, foram observados achados adicionais, incluindo alterações renais em ratos juvenis e alterações renais e displasia retiniana em ratos recém-nascidos. Esses achados ocorreram com a dose de 240 mg/kg/dia, uma dose aproximadamente equivalente à dose diária máxima recomendada em humanos na base de mg/m². Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m².

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o ácido valproico não deve ser utilizado em crianças e adolescentes do sexo feminino, bem como em mulheres em idade fértil e gestantes a não ser que os tratamentos alternativos disponíveis sejam ineficazes ou não tolerados pelas pacientes, devido ao seu alto potencial teratogênico e o risco de transtornos no desenvolvimento de crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino. O risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento, na puberdade e em caráter de urgência quando a mulher em idade fértil tratada com ácido valproico planejar engravidar ou estiver grávida. Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos durante o tratamento e devem ser informadas dos riscos associados ao uso de ácido valproico durante a gestação. Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível. A terapia com valproato deve ser mantida somente após uma reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista no tratamento de epilepsia.

Risco de gravidez relacionada a valproato: tanto o valproato como monoterapia quanto administrado à outras terapias está associado à uma gestação anormal. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepileptica que inclui valproato está associada a um maior risco de más formações congênitas do que valproato monoterápico.

Más formações congênitas: dados derivados de meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstraram que 10,73% das crianças epilépticas do sexo feminino expostas a monoterapia com valproato durante a gravidez sofreram com más formações congênitas (95% CI: 8,16-13,29). Esse risco de más formações é maior que na população em geral, sendo para essa população o risco é de 2-3%. O risco é dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não existe risco não pode ser estabelecida. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do radio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

Transtornos de desenvolvimento: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco parece ser dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não existe risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Estudos em crianças em idade escolar, expostas ao valproato em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios nos desenvolvimentos primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepilépticos.

Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao valproato de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com



a população geral do estudo. Dados limitados sugerem que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino podem estar mais predispostas a desenvolver sintomas de transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil:

- Se a mulheres tem planos de engravidar.
- Durante a gestação, convulsões tônico-clônica maternas e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte da mãe e do feto.
- A terapia com valproato deve ser reavaliada em mulheres que estejam planejando engravidar ou já grávidas,
- Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

A terapia com valproato não deve ser descontinuada sem a reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista no tratamento de epilepsia.

Se, baseado em uma avaliação cuidadosa sobre os riscos e benefícios, for optado por manter o tratamento com valproato durante a gravidez, é recomendado que:

- Utilize a menor dose efetiva e divida a dose diária de valproato em diversas pequenas doses a serem administradas durante o dia. O uso da formulação de liberação prolongada deve ser preferível a outros tratamentos com o intuito de evitar altos picos de contrações plasmáticas.
- Suplementação de folato antes da gestação pode diminuir o risco de defeitos do tubo neural comuns a todas as gestações. No entanto, as evidências disponíveis não sugerem que o folato previne defeitos e más formações de nascença devido a exposição ao valproato.
- Realize um monitoramento pré-natal eficaz a fim de detectar possíveis ocorrências de defeitos do tubo neural ou outras más formações.

Risco em neonatos:

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. Afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem de plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.
- Casos de hipoglicemias foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação, hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães utilizaram valproato no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% a 10% dos níveis séricos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com valproato. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com divalproato de sódio deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Fertilidade: amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato.

A administração de valproato pode afetar a fertilidade em homens. Foram relatados casos que indicam que as disfunções relacionadas à fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Categoria de risco: D



**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.
Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: como o divalproato de sódio pode produzir depressão no sistema nervoso central (SNC), especialmente quando combinado com outro depressor do SNC (por exemplo: álcool), pacientes devem ser aconselhados a não se ocupar de atividades perigosas, como dirigir automóveis ou operar maquinário perigoso, até que se saiba se o paciente não teve sonolência com o uso do medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis das glicuroniltransferases (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas maiores e concentrações mais altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepilepticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato, porque a oxidação mediada por microsomas do citocromo P450 é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparada à glicuronidação e beta-oxidação. Devido a essas alterações na depuração de valproato, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos induktores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista seguinte fornece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos sobre a farmacocinética do valproato até o momento reportados.

Medicamentos com importante potencial de interação

ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas (11 a 16 mg/kg) a pacientes pediátricos (n=6) revelou um decréscimo na proteína ligada e uma inibição do metabolismo do valproato. A fração livre de valproato aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato, administrado como monoterapia. A via da β-oxidação consistindo de 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico, e 3-ceto ácido valproico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o valproato foi administrado sozinho, para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significante na concentração sérica de ácido valproico foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As concentrações séricas de ácido valproico devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de ácido valproico caia significativamente ou haja piora no controle das crises (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Interações com antibióticos carbapenêmicos**”).

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de 1200 mg/dia de felbamato com valproato em pacientes com epilepsia (n=10) revelou um aumento no pico de concentração média de valproato de 35% (de 86 a 115 mcg/ml) comparado com a administração isolada de valproato. O aumento da dose de felbamato para 2400 mg/dia aumentou o pico de concentração média do valproato para 133 mcg/ml (aumento adicional de 16%). Uma diminuição na dosagem de valproato pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.



rifampicina: um estudo de coadministração de dose única de valproato (7 mg/kg), 36 horas após uso diário de rifampicina (600 mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de valproato oral. Neste caso, a dose de valproato deve ser ajustada, quando necessário.

inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir, ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

colestiramina: colestiramina podem levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

antiácidos: um estudo envolvendo a coadministração de 500 mg de valproato com antiácidos comumente usados (ex: hidróxidos de magnésio e alumínio em doses de 160 mEq) não revelou efeito na extensão da absorção do valproato.

clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de 100 a 300 mg/dia de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo valproato (200 mg, duas vezes ao dia) revelou um aumento de 15% dos níveis plasmáticos do valproato.

haloperidol: um estudo envolvendo a administração de 6 a 10 mg/dia de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo valproato (200 mg, duas vezes ao dia) não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de valproato.

cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos

O valproato é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial influência do valproato sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. Esta lista não é definitiva uma vez que novas interações são continuamente relatadas.

Medicamentos com importante potencial de interação

amitriptilina/nortriptilina: a administração de uma dose única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntários sadios (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato (500 mg duas vezes ao dia), resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há relatos raros de uso concomitante do valproato e da amitriptilina que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado para pacientes recebendo valproato concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.

carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): os níveis séricos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na coadministração de valproato e CBZ em pacientes epilépticos.

clonazepam: o uso concomitante de ácido valproico e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

diazepam: o valproato desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de valproato (1500 mg diariamente) aumentou a fração livre de diazepam (10 mg) em 90% em voluntários sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.

etossuximida: o valproato inibe o metabolismo de etossuximida. A administração de uma dose única de etossuximida de 500 mg com valproato (800 a 1600 mg/dia) a voluntários sadios, foi acompanhada por um aumento de 25% na meia-vida de eliminação da etossuximida e um decréscimo de 15% na sua depuração total quando comparado a etossuximida administrada como



monoterapia. Pacientes recebendo valproato e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorados em relação às alterações das concentrações séricas de ambas as substâncias.

lamotrigina: em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com valproato (aumento de 165%). Portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos. Reações graves de pele (como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato. Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com valproato.

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

fenitoína: o valproato desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração de valproato (400 mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250 mg), em voluntários sadios (n=7), foi associada com aumento de 60% na fração livre de fenitoína. A depuração plasmática total e o volume aparente de distribuição da fenitoína aumentaram em 30% na presença de valproato. Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato e fenitoína em pacientes com epilepsia. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.

Os níveis séricos de ácido valproico podem aumentar caso haja uso concomitante entre fenitoína ou fenobarbital. Portanto, pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hiperamonemia.

primidona: é metabolizada em barbiturato e portanto pode também estar envolvida em interação semelhante à do valproato com fenobarbital.

tolbutamida: em experimentos “in vitro”, a fração livre de tolbutamida foi aumentada de 20% para 50% quando adicionada em amostras plasmáticas de pacientes tratados com valproato. A relevância clínica desse fato é desconhecida.

topiramato e acetazolamida: administração concomitante do ácido valproico e do topiramato ou acetazolamida foi associada com hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonêmica. A administração concomitante de topiramato com ácido valproico também foi associada com hipotermia em pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com relatado início de hipotermia (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hipotermia e Hiperamonemia**”).

varfarina: em um estudo “in vitro”, o valproato aumentou a fração não ligada de varfarina em até 32,6%. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes para monitorização de coagulação deverão ser realizados se o tratamento com divalproato de sódio for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.

zidovudina: em 6 pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina (100 mg a cada 8 horas) diminuiu em 38% após a administração de valproato (250 ou 500 mg a cada 8 horas); a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.

quetiapina: a coadministração de valproato e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.

**Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica**

paracetamol: o valproato não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando administrado concomitantemente à três pacientes com epilepsia.

clozapina: em pacientes psicóticos (n=11), não foram observadas interações quando o valproato foi administrado concomitantemente com clozapina.

lítio: a coadministração de valproato (500 mg duas vezes ao dia) e lítio (300 mg três vezes ao dia) a voluntários sadios do sexo masculino (n=16) não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.

lorazepam: a administração de lorazepam (1 mg, uma vez ao dia) concomitante com valproato (500 mg, duas vezes ao dia) em voluntários homens sadios (n=9) foi acompanhada por uma diminuição de 17% na depuração plasmática do lorazepam.

olanzapina: o ácido valproico pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.

rufinamida: o ácido valproico pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de ácido valproico. Deve-se monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

contraceptivos orais esteroidais: a administração de uma dose única de etinilestradiol (50 mcg) e levonorgestrel (250 mcg) em 6 mulheres em tratamento com valproato (200 mg, duas vezes ao dia) por 2 meses, não revelou qualquer interação farmacocinética.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar DEPAKENE® (ácido valproico) 250 mg, cápsula, em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: DEPAKENE® cápsula, se armazenado nas condições recomendadas, será válido por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

A cápsula de DEPAKENE® (ácido valproico) é flexível, de formato oval, e de coloração metade laranja opaco e metade laranja claro. É insípida e possui odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas de DEPAKENE® (ácido valproico) deverão ser engolidas inteiras, sem mastigar, para evitar irritação local da boca e garganta.

Convulsões parciais complexas (CPC)

Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.

A dose inicial recomendada na monoterapia, conversão para monoterapia ou dose a ser acrescentada no tratamento adjuvante é de 10 a 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada, a cada semana, de 5 a 10 mg/kg/dia, até que se consiga o controle das convulsões. Normalmente a resposta clínica ideal é atingida com doses diárias abaixo de 60 mg/kg/dia. Se não for atingida resposta clínica satisfatória, devem-se medir os níveis plasmáticos para se determinar se eles estão ou não dentro da variação terapêutica aceitável (50 a 100 mcg/ml).

Monoterapia (tratamento inicial)



O ácido valproico não foi estudado sistematicamente como tratamento inicial. A probabilidade de ocorrer trombocitopenia aumenta significativamente com concentração plasmática total de valproato acima de 110 mcg/ml em mulheres e 135 mcg/ml em homens. O benefício de melhor controle das convulsões com doses mais elevadas deve ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de reações adversas (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Trombocitopenia**”).

Conversão para monoterapia

A dose do medicamento antiepilepticos usado concomitantemente, comumente pode ser reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com ácido valproico, ou adiada em uma ou duas semanas se existir preocupação com a possibilidade de ocorrerem convulsões com a redução. A velocidade e a duração da retirada do medicamento antiepileptico concomitante pode ser altamente variável e os pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

Tratamento adjuvante

Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.

Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do divalproato sódico, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o valproato pode interagir com essas substâncias ou outros antiepilepticos comumente administrados, bem como com outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepilepticos concomitantes durante a fase inicial do tratamento (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

Convulsões do tipo ausência simples e complexa

A dose inicial recomendada é de 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, em 5 a 10 mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas ou até que o aparecimento de efeitos colaterais impeça outros aumentos. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.

Não foi estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentrações séricas e efeito terapêutico. Entretanto, as concentrações séricas terapêuticas do valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100 mcg/ml. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas (ver “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**”).

Na medida em que a dose do ácido valproico é titulada para cima, as concentrações sanguíneas do fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

Medicamentos antiepilepticos não devem ser descontinuados bruscamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para impedir convulsões maiores, pois existe grande possibilidade de desencadeamento de estado epiléptico com hipóxia contínua e risco à vida.

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de DEPAKENE® (ácido valproico) 15 mg/kg/dia considerando a administração a cada 8 horas:

Peso(kg)	Dose total diária (mg)	Número de cápsulas de 250 mg		
		Primeira Dose do Dia (ex.: 7 horas)	Segunda Dose do Dia (ex.: 15 horas)	Terceira Dose do Dia (ex.: 23 horas)
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1



40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes

A terapia com ácido valproico deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia.

O tratamento somente deve ser iniciado se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes e o risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento. Preferencialmente, o divalproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível o uso da formulação de liberação prolongada deve ser preferível com o intuito de evitar altos picos de contrações plasmáticas. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

Recomendações gerais de dosagem

Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes. A dosagem deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou líquidos e em pacientes com sonolência excessiva. A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica e na tolerabilidade (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

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

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato maior ou igual a 110 mcg/ml (mulheres) e 135 mcg/ml (homens) (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Trombocitopenia**”). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Epilepsia

Com base em um ensaio placebo-controlado de terapia adjuvante para o tratamento de crises parciais complexas, o divalproato foi geralmente bem tolerado, sendo que a maioria dos eventos adversos foi considerada leve a moderada. A intolerância foi a principal razão para a descontinuação nos pacientes tratados com divalproato de sódio (6%), em relação aos pacientes tratados com placebo (1%). Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilepticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os eventos adversos são associados ao divalproato de sódio somente ou à combinação deste com outros medicamentos antiepilepticos.

Na Tabela 3 são apresentadas as reações adversas relatadas por ≥ 5 % dos pacientes tratados com divalproato de sódio como terapia adjuvante para crises parciais complexas, com incidência maior do que no grupo placebo.

Tabela 3



Eventos adversos reportados por $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com divalproato de sódio durante o estudo controlado por placebo em Terapia adjuvante para crises parciais complexas

Sistemas/Aparelhos/Tratos	Eventos	divalproato de sódio (%) (n=77)	Placebo (%) (n=70)
Gerais			
	Dor de cabeça	31	21
	Astenia	27	7
	Febre	6	4
Gastrointestinais			
	Náusea	48	14
	Vômito	27	7
	Dor abdominal	23	6
	Diarreia	13	6
	Anorexia	12	0
	Dispepsia	8	4
	Constipação	5	1
Neurológicas/Psiquiátricas			
	Sonolência	27	11
	Tremor	25	6
	Tontura	25	13
	Diplopia	16	9
	Ambliopia / Visão embaçada	12	9
	Ataxia	8	1
	Nistagmo	8	1
	Labilidade Emocional	6	4
	Alteração no pensamento	6	0
	Amnésia	5	1
Respiratórias			
	Síndrome gripal	12	9
	Infecção	12	6
	Bronquite	5	1
	Rinite	5	4
Outros			
	Alopecia	6	1
	Perda de Peso	6	0

A Tabela 4 lista os eventos adversos ocorridos durante o tratamento emergencial reportados por $\geq 5\%$ dos pacientes que ingeriram altas doses de divalproato de sódio, e para aqueles eventos adversos que ocorreram em maior proporção do que no grupo de baixa dose, em um estudo controlado de divalproato de sódio como monoterapia para crises parciais complexas.

Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilepticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao divalproato de sódio somente ou à combinação deste com outros medicamentos antiepilepticos.

**Tabela 4**

Eventos adversos reportados durante o estudo por $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com divalproato de sódio administrado como monoterápico em altas doses para crises parciais complexas¹

Sistemas/Aparelhos/Tratos	Eventos	Alta dose (%) (n=131)	Baixa dose (%) (n=134)
Gerais	Astenia	21	10
Gastrointestinais	Náusea	34	26
	Diarreia	23	19
	Vômito	23	15
	Dor abdominal	12	9
	Anorexia	11	4
	Dispepsia	11	10
Hematológicas	Trombocitopenia	24	1
	Equimose	5	4
Metabólicas/Nutricionais	Ganho de Peso	9	4
	Edema Periférico	8	3
Neurológicas/Psiquiátricas	Tremor	57	19
	Sonolência	30	18
	Tontura	18	13
	Insônia	15	9
	Nervosismo	11	7
	Amnesia	7	4
	Nistagmo	7	1
	Depressão	5	4
Respiratórias	Infecção	20	13
	Faringite	8	2
	Dispneia	5	1
Dermatológicas	Alopecia	24	13
Sensoriais	Ambliopia / Visão embaraçada	8	4
	Tinido	7	1

¹ cefaleia foi o único evento adverso que ocorreu em $\geq 5\%$ dos pacientes no grupo tratado com dose elevada e com incidência igual ou maior do que no grupo de dose baixa.

Os seguintes eventos adversos foram reportados por mais do que 1%, mas menos que 5% dos 358 pacientes tratados com divalproato de sódio nos estudos controlados para crises parciais complexas:

Gerais: dor nas costas, dor no peito e mal estar.

Cardiovasculares: taquicardia, hipertensão e palpitação.



Gastrointestinais: aumento do apetite, flatulência, hematêmese, eructação, pancreatite e abcesso periodontal.

Hematológicas: petéquia.

Metabólicas/Nutricionais: AST e ALT aumentadas.

Musculoesqueléticas: mialgia, contração muscular, artralgia, cãibra na perna e miastenia.

Neurológicas/Psiquiátricas: ansiedade, confusão, alteração na marcha, parestesia, hipertonia, incoordenação, alteração nos sonhos e transtorno de personalidade.

Respiratórias: sinusite, tosse aumentada, pneumonia e epistaxe.

Dermatológicas: rash cutâneo, prurido e pele seca.

Sensoriais: alteração no paladar, na visão e audição, surdez e otite média.

Urogenitais: incontinência urinária, vaginite, dismenorreia, amenorreia e poliúria.

Outras Populações de Pacientes

Os eventos adversos que foram relatados com todas as formas de dosagem de valproato em estudos clínicos sobre o tratamento de epilepsia, ou em relatos espontâneos e de outras fontes, são listados a seguir:

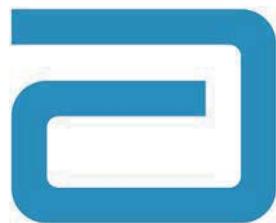
Gastrointestinais: os efeitos colaterais mais frequentemente relatados no início do tratamento são náusea, vômito e indigestão. São efeitos usualmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarreia, dor abdominal e constipação e distúrbios gengivais (principalmente hiperplasia gengival) foram relatados. Tanto anorexia com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de peso também foram relatados. A administração de comprimidos revestidos de divalproato de sódio, de liberação entérica, pode resultar na redução dos eventos adversos gastrointestinais em alguns pacientes.

Obesidade foi relatada em raros casos durante a experiência pós-comercialização.

Neurológicas: foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento apenas com valproato; porém, esses são mais frequentes em pacientes recebendo terapias combinadas. A sedação geralmente diminui com a redução de outros medicamentos antiepilepticos administrados concomitantemente. Tremores (podem ser dose-relacionados), alucinações, ataxia, cefaleia, nistagmo, diplopia, asterixis, escotomas, disartria, tontura, confusão, hipoestesia, vertigem, incoordenação motora, comprometimento da memória, desordem cognitiva e parkinsonismo foram relatados com o uso do valproato. Raros casos de coma ocorreram em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital. Em raros casos, encefalopatia, com ou sem febre desenvolveu-se logo após a introdução da monoterapia com valproato, sem evidência de disfunção hepática ou níveis plasmáticos altos inadequados. Embora a recuperação tenha sido descrita após a suspensão do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamonêmica, particularmente em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia subjacente (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Distúrbios do Ciclo da Ureia e Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato e Hiperamonemia**”).

Houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foram observados prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. MÁS formações congênitas e transtornos de desenvolvimento também foram relatadas (ver “**5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES – Atrofia Cerebral/Cerebelar**”).

Dermatológicas: perda temporária de cabelo, distúrbios relacionados aos cabelos (como alterações de cor, anormalidades na textura e no crescimento dos cabelos), erupções cutâneas, fotossensibilidade, prurido generalizado, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Casos raros de necrólise epidérmica tóxica foram relatados, incluindo um caso fatal num lactente de seis meses de idade recebendo valproato e vários outros medicamentos concomitantes. Um caso adicional de necrólise epidérmica tóxica resultante em óbito foi relatado num paciente com 35



anos de idade com AIDS, recebendo vários medicamentos concomitantes e com histórico de múltiplas reações cutâneas a medicamento.

Reações cutâneas sérias foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Lamotrigina**”).

Alterações das unhas e leito ungueal foram relatadas durante a experiência pós-comercialização.

Psiquiátricas: observaram-se casos de instabilidade emocional, depressão, psicose, agressividade, hiperatividade psicomotora, hostilidade, agitação, distúrbio de atenção, comportamento anormal, desordem do aprendizado e deterioração do comportamento.

Musculoesqueléticas: fraqueza - foi verificado em estudos, relatos de diminuição de massa óssea, levando potencialmente a osteoporose e osteopenia, durante tratamento por longo período com medicações anticonvulsivantes, incluindo o valproato. Alguns estudos indicaram que o suplemento de cálcio e vitamina D pode ser benéfico a pacientes crônicos em terapia com valproato.

Hematológicas: trombocitopenia e inibição da fase secundária da agregação plaquetária (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Geral**” e “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Varfarina**”), que podem ser evidenciadas por alteração do tempo de sangramento, petéquias, hematomas, epistaxe e hemorragia. Linfocitose relativa, macrocitose, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, supressão da medula óssea, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose e porfiria aguda intermitente foram observadas.

Hepáticas: são frequentes pequenas elevações de transaminases (AST e ALT) e de DHL, que parecem estar relacionadas às doses. Ocasionalmente, os resultados de exames de laboratório incluem também aumentos de bilirrubina sérica e alterações de outras provas de função hepática. Tais resultados podem refletir hepatotoxicidade potencialmente grave (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatotoxicidade**”).

Endócrinas: menstruação irregular, amenorreia secundária, aumento das mamas, galactorreia e tumefação da glândula parótida.

Hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, padrão masculino de alopecia, e/ou aumento no nível de andrógenos). Testes anormais da função da tireoide, incluindo hipotireoidismo (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Geral**”). Existem raros relatos espontâneos de doença do ovário policístico. A relação causa e efeito não foi estabelecida.

Pancreáticas: foi relatada pancreatite aguda em pacientes recebendo valproato, incluindo raros casos fatais (ver “**5. Advertências e Precauções – Pancreatite**”).

Metabólicas: hiperammonemia (ver “**5. Advertências e Precauções – Hiperammonemia**”), hiponatremia e secreção de HAD alterada. Existem raros relatos de síndrome de Fanconi ocorrendo principalmente em crianças. Diminuição das concentrações de carnitina também foi observada, embora a relevância clínica deste achado seja desconhecida. Hiperglicinemia (elevada concentração plasmática de glicina) foi associada à evolução fatal em um paciente com hiperglicinemia não cetótica preexistente.

Urogenitais: enurese, insuficiência renal, nefrite túbulo-intersticial e infecção do trato urinário.

Sensoriais: perda auditiva, irreversível ou reversível, foi relatada; no entanto, a relação causa e efeito não foi determinada. Otalgie também foi relatada.

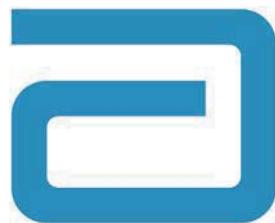
Neoplásicas benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos): Síndrome mielodisplásica.

Respiratórias, torácicas e mediastinais: Efusão pleural.

Outras: reação alérgica, anafilaxia, edema de extremidades, lupus eritematoso, rabdomiólise, deficiência de biotina/biotinidase, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, otite média, bradicardia, vasculite cutânea, febre e hipotermia.

Mania

Apesar da segurança e eficácia do ácido valproico não terem sido avaliadas no tratamento de episódios maníacos associados com distúrbio bipolar, os seguintes eventos adversos não listados



anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos.

Gerais: calafrios, dor na nuca e rigidez do pescoço.

Cardiovasculares: hipotensão, hipotensão postural e vasodilatação.

Gastrointestinais: incontinência fecal, gastroenterite e glossite.

Musculoesqueléticas: artrose.

Neurológicas: agitação, reação catatônica, hipocinesia, reflexo aumentado, discinesia tardia e vertigem.

Dermatológicas: furúnculose, erupções maculopapulares e seborreia.

Sensoriais: conjuntivite, olho ressecado e dor ocular.

Urogenitais: disúria.

Enxaqueca

Apesar da segurança e eficácia do ácido valproico não terem sido avaliadas na profilaxia de enxaqueca, os seguintes eventos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos.

Gerais: edema facial.

Gastrointestinais: boca seca, estomatite.

Urogenitais: cistite, metrorragia e hemorragia vaginal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

Notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos a todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da vigilância sanitária.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses de valproato acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes tem se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/ml.

A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® podem resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.

Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada à proteína é alta e hemodiálise ou hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário.

O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato, deve ser usada com cautela.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0315



Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572

Fabricado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro – RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

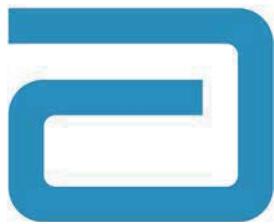
(BU 06)

Abbott Center
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/05/2015.





MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL

Depakene®
(valproato de sódio)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Comprimidos revestidos
300mg e 500mg



MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DEPAKENE®

valproato de sódio

APRESENTAÇÃO

DEPAKENE® (valproato de sódio) 300 mg, comprimido revestido de liberação entérica: embalagem contendo 25 comprimidos revestidos.

DEPAKENE® (valproato de sódio) 500 mg, comprimido revestido de liberação entérica: embalagem contendo 50 comprimidos revestidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

valproato de sódio (equivalente a 260 mg de ácido valproico)300 mg

excipientes: dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina, povidona, álcool isopropílico, talco siliconizado, acetoftalato de celulose, dibutilftalato, dióxido de titânio, corante amarelo D&C nº 6, corante amarelo D&C nº 10, acetona e álcool etílico.

Cada comprimido revestido contém:

valproato de sódio (equivalente a 500 mg de ácido valproico).....576,20 mg

excipientes: dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina, povidona, álcool isopropílico, talco siliconizado, acetoftalato de celulose, dibutilftalato, dióxido de titânio, acetona, álcool etílico, macrogol, corante amarelo D&C nº 6 e corante amarelo D&C nº 10.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Epilepsia: DEPAKENE® (valproato de sódio) é destinado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.

DEPAKENE® também é destinado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa.

Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epilépticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os estudos descritos neste item foram conduzidos com divalproato de sódio oral.

Epilepsia

Crises Parciais Complexas (CPC)

A eficácia do divalproato de sódio na redução da incidência de crises parciais complexas (CPC) que ocorrem de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises foi estabelecida em dois ensaios controlados usando divalproato de sódio comprimidos revestidos.

Em um estudo multiclínico, placebo-controlado, empregado como terapia adjuvante, 144 pacientes que continuaram a apresentar oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito



semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepiléticas originais, divalproato de sódio ou placebo.

Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos por um total de 16 semanas. A Tabela 1 descreve os achados.

Tabela 1 Estudo de Terapia Adjuvante Incidência Média de CPC por 8 semanas			
Tratamento ADD-ON	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência Experimento
Divalproato de sódio	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5

*Redução estatisticamente significativa no início maior para divalproato de sódio do que em placebo no nível $p \leq 0,05$.

A Figura 1 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução das taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y no estudo de tratamento adjuvante. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento efetivo é deslocada para a esquerda da curva do placebo. O resultado demonstrou que a proporção de pacientes que atingiram um determinado nível de melhoria com divalproato de sódio foi consistentemente maior do que os pacientes que usaram placebo. Por exemplo, 45% dos pacientes tratados com divalproato de sódio tiveram uma redução na taxa de CPCs maior ou igual a 50%, comparado a 23% de melhoria para os pacientes que usaram placebo.

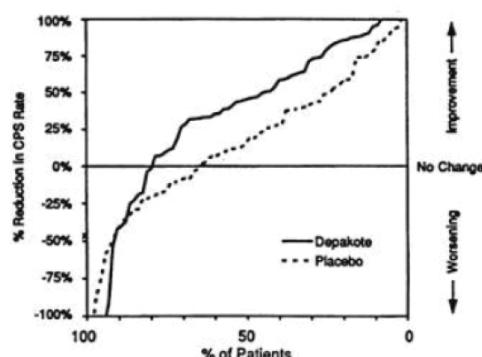


Figura 1

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepilética. O estudo comparou a incidência de CPCs entre os pacientes randomizados para receber altas ou baixas doses de tratamento. Os pacientes foram selecionados para participarem dos estudos somente se:

- 1) apresentaram duas ou mais CPCs por quarto semanas, durante um período de oito a doze semanas de monoterapia com doses adequadas de anti-epiléticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona); e
- 2) pacientes que passaram por uma transição de duas semanas bem sucedida para divalproato de sódio.

Os pacientes foram então submetidos à ingestão das doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepilética concomitante, por um período de 22 semanas. Porém, menos de 50%



dos pacientes finalizaram os estudos. Nos pacientes convertidos à monoterapia com divalproato de sódio, a média total das concentrações de valproato durante a monoterapia foram de 71 e 123 mcg/ml para a dose baixa e dose alta, respectivamente. Tabela 2 apresenta os achados para todos os pacientes randomizados que passaram por pelo menos uma avaliação pós-randomização.

Tabela 2 Estudo Monoterápico Incidência Média de CPC em 8 semanas			
Tratamento	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência na Fase de Randomização
Dose alta de divalproato de sódio	131	13,2	10,7*
Dose baixa de divalproato de sódio	134	14,2	13,8
* Redução estatisticamente significativa no início maior para a dose alta do que para a dose baixa no nível $p \leq 0,05$.			

A Figura 2 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução nas taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y do estudo monoterápico. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento mais efetivo é deslocada para a esquerda da curva que demonstra um tratamento menos efetivo. Os resultados mostraram que a redução na incidência de CPCs foi significantemente maior quando administrada altas doses de divalproato de sódio. Por exemplo, quando da alteração da monoterapia de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou primidona para administração de doses elevadas de divalproato de sódio como monoterapia, 63% dos pacientes sofreram nenhuma alteração ou uma redução de taxas de epilepsia parcial complexa, em comparação com 54% dos pacientes que receberam doses mais baixas de divalproato de sódio.

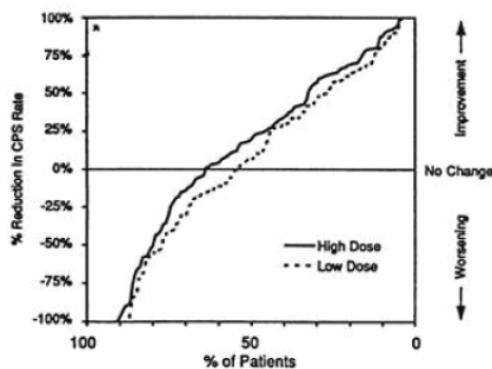


Figura 2

Referências Bibliográficas: caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor, entre em contato com nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor – Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica



O valproato de sódio é convertido a ácido valproico que se dissocia no íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade: doses orais equivalentes dos produtos DEPAKOTE® (divalproato de sódio) e DEPAKENE® cápsulas (ácido valproico) liberam quantidades equivalentes de íon valproato sistemicamente. Embora a taxa de absorção do íon valproato possa variar de acordo com a formulação administrada (líquida, sólida ou sprinkle), as condições de uso (jejum ou pós-prandial) e métodos de administração (isto é, se o conteúdo das cápsulas é espalhado nos alimentos ou se as cápsulas são ingeridas intactas), estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado em uso crônico no tratamento da epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos de valproato no $T_{máx}$ e $C_{máx}$ possam ser importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de dose única, o efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido (aumento em $T_{máx}$ de 4 para 8 horas) do que na absorção de cápsulas sprinkle (aumento em $T_{máx}$ de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrointestinal e a flutuação das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia do valproato como anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos em modelos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não tem consequências conhecidas do ponto de vista clínico. Não é conhecido se as taxas de absorção influenciam a eficácia do valproato no tratamento da mania ou no tratamento da enxaqueca. A coadministração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formas farmacêuticas de divalproato de sódio e ácido valproico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia (ver “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização do estado clínico e concentração plasmática do valproato.

Distribuição:

Ligaçao às proteínas: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/ml para 18,5% com concentração de 130 mcg/ml. A ligação protéica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros medicamentos (por exemplo, ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida) (ver “**6. Interações Medicamentosas**” para mais informações sobre interações farmacocinéticas de valproato com outras substâncias).

Distribuição no SNC: as concentrações de valproato no fluido cerebroespinhal aproximam-se das concentrações de valproato não ligado às proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).

Metabolismo: valproato é metabolizado quase totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como conjugado glucoronídeo. Beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, contribuindo tipicamente com mais de 40% da dose. Usualmente, menos de 15 a 20% da dose é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina. A relação entre dose e concentração total de valproato não é linear, a concentração não aumenta proporcionalmente com a dose, mas aumenta numa extensão menor,



devido às proteínas plasmáticas de ligação que se saturam. A cinética do medicamento não ligado é linear.

Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretado na urina. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m² e 11 L/1,73 m², respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m² e 92 L/1,73 m², respectivamente. A meia vida terminal média para a monoterapia com valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepilepticos induzores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilepticos deverá ser mais rigorosa sempre que um outro antiepileptico for introduzido ou retirado.

Populações especiais

Neonatos: crianças nos dois primeiros meses de vida tem uma marcada diminuição na capacidade de eliminação de valproato, quando comparadas com crianças mais velhas e adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças abaixo de dez dias variou de 10 a 67 horas em comparação com uma variação de 7 a 13 horas em crianças maiores que dois meses.

Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, ml/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças tem parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.

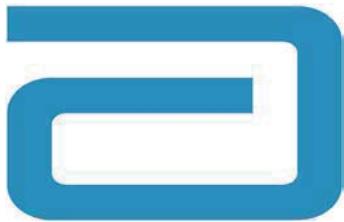
Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos (ver “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Gênero: não há diferenças no clearance da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal entre homens e mulheres ($4,8 \pm 0,17$ e $4,7 \pm 0,07$ L/h/1,73m², respectivamente).

Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do valproato não foram estudados.

Doenças hepáticas: ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatotoxicidade**”. Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.

Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 ml/minuto). No entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. Portanto, ajustes de doses não são necessários em pacientes com insuficiência renal. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa.



Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a concentração não linear de valproato ligado à proteína, o qual afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/ml para 18,5% em 130 mcg/ml. Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

DEPAKENE® (valproato de sódio) é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao ácido valproico ou aos demais componentes da fórmula do produto;
- Doença hepática ou disfunção hepática significativa;
- Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG; ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG;
- Distúrbio do ciclo da ureia (DCU);
- Pacientes com porfiria.

DEPAKENE® (valproato de sódio) é contraindicado na profilaxia de crises de enxaqueca em mulheres grávidas e mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com **DEPAKENE® (valproato de sódio)**.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Trombocitopenia**”) e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente. Os pacientes com indicação de cirurgias eletivas que estão recebendo divalproato de sódio devem ser monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação antes da cirurgia.

Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50mg/Kg/dia em média, tiveram pelo menos um valor menor que 75×10^9 plaquetas por litro.

Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno na contagem normal das plaquetas. Nos pacientes restantes, a contagem de plaquetas normalizou-se com a continuidade do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia aparece aumentar significativamente em concentrações de valproato maiores que 110 mcg/ml em mulheres ou 135 mcg/ml em homens. Evidências de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação é um indicativo para a redução da dose ou interrupção da terapia.

Uma vez que o divalproato de sódio pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas da concentração plasmática de valproato e medicamentos concomitantes são recomendadas durante a terapia inicial (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”). O valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.



Foram relatadas alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de valproato. Desconhece-se o significado clínico desse fato.

Há estudos “in vitro” que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV em certas condições experimentais. A consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas “in vitro” é incerta para pacientes recebendo terapia antirretroviral supressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo valproato ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

Os pacientes com deficiência subjacente de carnitina-palmitoil transferase (CPT) tipo II devem ser advertidos do alto risco de rabdomílose durante o tratamento com valproato.

Hepatotoxicidade: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo ácido valproico. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento. Hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômito. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas. Testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses. No entanto, os médicos não devem confiar totalmente na bioquímica sérica, uma vez que estes exames nem sempre apresentam alterações, sendo, portanto, fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos cuidadosos. Deve-se ter muito cuidado quando divalproato de sódio for administrado em pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas, com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica, podem ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade apresentam um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aquelas com condições anteriormente mencionadas. Quando o divalproato de sódio for usado neste grupo de pacientes, deverá ser administrado com extremo cuidado e como agente único. Os benefícios da terapia devem ser avaliados em relação aos riscos. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção hepática significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção hepática progrediu apesar da descontinuação do medicamento (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”).

O valproato de sódio é contraindicado em pacientes com conhecida desordem da mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada a POLG (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”).

Insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.

Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este



grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Pancreatite: casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais a óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato. Em estudos clínicos, ocorreram 2 casos de pancreatite em 2416 pacientes sem etiologia alternativa, representando 1044 pacientes ao ano do experimento. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos que dor abdominal, náusea, vômito e/ou anorexia, podem ser sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o valproato deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU): foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia, um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência de ornitina-transcarbamilase. Antes de iniciar o tratamento com valproato, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:

- 1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardamento mental inexplicável, ou história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
- 2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de ureia sanguínea, evacuação proteica; 3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
- 4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato**”).

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilepticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilepticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilepticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras, porém as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para indicações psiquiátricas foram similares. Pacientes tratados com um antiepileptico para qualquer indicação devem ser monitorados para o aparecimento ou piora da depressão, comportamento ou pensamentos suicidas, e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento.

Qualquer um que leve em consideração a prescrição do divalproato de sódio ou qualquer outro antiepileptico deve levar em conta, o risco de comportamento ou pensamentos suicidas com o risco da doença não tratada. Epilepsia e muitas outras doenças para as quais os antiepilepticos são prescritos estão associadas com morbidade e um aumento no risco de comportamento e pensamentos suicidas. Caso o comportamento e os pensamentos suicidas surjam durante o tratamento, o prescritor deve considerar se o aparecimento destes sintomas em qualquer paciente pode estar relacionado à doença que está sendo tratada. Pacientes, seus responsáveis e familiares



devem ser informados que os antiepilepticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento, ou o surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) podem reduzir as concentrações séricas valproato a níveis subterapêuticos, resultando em perda de controle das crises. Os níveis séricos de valproato devem ser monitorados frequentemente após o início da terapia com carbapenêmicos. Tratamento alternativo com antibacterianos e anticonvulsivantes deve ser considerado se os níveis séricos de valproato tiverem queda significativa ou deterioração do controle das crises (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Antibióticos Carbapenêmicos**”).

Trombocitopenia: a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50 mg/kg/dia, em média, apresentaram pelo menos um valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9 /L$. Aproximadamente metade desses pacientes tiveram o tratamento descontinuado, com retorno das contagens de plaquetas ao normal. Nos pacientes remanescentes, as contagens de plaquetas normalizaram-se mesmo com a continuação do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia pareceu aumentar significativamente em concentrações totais de valproato $\geq 110 \text{ mcg/ml}$ (mulheres) ou $\geq 135 \text{ mcg/ml}$ (homens). O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Disfunção hepática: ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatotoxicidade**”.

Hiperamonemia: foi relatada hiperamonemia em associação com a terapia com valproato e pode estar presente apesar dos testes de função hepática normais. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicada e vômito ou mudanças no status mental, a encefalopatia hiperamonêmica deve ser considerada e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hipotermia**”). Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemia deve ser iniciada, e os pacientes devem ser submetidos a investigação para determinar as desordens do ciclo da ureia (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Distúrbios do Ciclo da Ureia e Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato**”).

Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato deve ser considerada.

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: a administração concomitante de topiramato e de ácido valproico foi associada com hiperamonemia, com ou sem encefalopatia, nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isoladamente. Os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemia (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hipotermia**”). Em muitos casos, os sintomas e sinais diminuem com a descontinuação de uma das



drogas. Este evento adverso não está relacionado com uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.

Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e ácido valproico pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Desordens do Ciclo da Ureia e Hiperamonemia**”).

Pacientes e responsáveis devem ser informados sobre os sinais e sintomas associados à encefalopatia hiperamonêmica, requerendo avaliação médica se esses sintomas ocorrerem.

Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35°C tem sido relatada em associação com a terapia com valproato em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Topiramato**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hiperamonemia e Encefalopatia associadas ao uso concomitante de topiramato**”). Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a análise dos níveis de amônia no sangue.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: foram raramente relatadas com associação temporal próxima após o início da terapia com o valproato em adultos e em pacientes pediátricos (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora houvesse um número limitado de relatos, muitos destes casos resultaram em hospitalização e pelo menos, uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio eram diversos; entretanto, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos do sistema. Outras manifestações associadas podem incluir linfadenopatia, hepatite, anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades hematológicas (por exemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurido, nefrite, oligúria, síndrome hepatorenal, artralgia e astenia. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o valproato deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado. Embora a existência de sensibilidade cruzada com outras drogas que produzem esta síndrome não seja clara, a experiência com drogas associadas a hipersensibilidade de múltiplos órgãos indicaria que isso é possível.

Carcinogênese: observou-se uma variedade de neoplasmas em ratos Sprague-Dawley e camundongos ICR (HA/ICR) recebendo ácido valproico oralmente em doses de 80 e 170 mg/kg/dia, por dois anos (aproximadamente 10% a 50 % da dose diária humana máxima, em mg/m²). Os principais achados foram um aumento estatisticamente significante na incidência de fibrossarcomas subcutâneos em ratos machos recebendo altas doses de ácido valproico e de



adenomas pulmonares benignos relacionado à dose, em camundongos machos recebendo ácido valproico. O significado desses achados para humanos não é conhecido até o momento.

Mutagênese: estudos com valproato, usando sistemas bacterianos “in vitro” (teste de AMES) não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento na frequência de aberrações cromossômicas (SCE) em um estudo citogenético “in vivo” em ratos. Aumento na frequência de alterações nas cromátides irmãs foi relatado em um estudo de crianças epilépticas recebendo valproato, mas esta associação não foi observada em estudos conduzidos com adultos. Houve algumas evidências de que a frequência de SCE poderia estar associada com epilepsia. O significado biológico desse aumento não é conhecido.

Fertilidade: estudos de toxicidade crônica em ratos jovens e adultos e em cães demonstraram redução da espermatogênese e atrofia testicular com doses orais de 400 mg/kg/dia ou mais em ratos (aproximadamente equivalente a ou maior do que a dose diária máxima em humanos na base de mg/m²) e 150 mg/kg/dia ou mais em cães (aproximadamente 1,4 vezes a dose diária máxima em humanos na base de mg/m²). Estudos de fertilidade de segmento em ratos mostraram que doses orais de até 350 mg/kg/dia (aproximadamente igual à dose máxima diária em humanos na base de mg/m²) durante 60 dias não afetaram a fertilidade. O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) apresentavam idade superior a 65 anos. Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças pré-existentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes. Não existe informação suficiente disponível para discernir sobre a segurança e eficácia de divalproato de sódio para a profilaxia de enxaquecas em pacientes acima de 65 anos.

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico com valproato em pacientes idosos com demência (idade média=83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125 mg/dia para uma dose alvo de 20 mg/kg/dia. Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devidas à sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), houve consumo nutricional reduzido associado e perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior ureia sanguínea.

Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva. A dose inicial deverá ser reduzida nestes pacientes e reduções de dosagem ou descontinuação deverão ser consideradas para pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: a experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o divalproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes



progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valproico não ligado e total desejados. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valproico. A interpretação das concentrações de ácido valproico em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. A segurança e a eficácia do divalproato de sódio para o tratamento de mania aguda não foram estudadas em indivíduos abaixo de 18 anos de idade, bem como também não foram avaliadas para a profilaxia da enxaqueca em indivíduos abaixo de 16 anos de idade. A toxicologia básica e as manifestações patológicas do valproato de sódio em ratos no período neonatal (quatro dias de vida) e juvenil (14 dias de vida) são semelhantes àquelas observadas em ratos adultos jovens. Entretanto, foram observados achados adicionais, incluindo alterações renais em ratos juvenis e alterações renais e displasia retiniana em ratos recém-nascidos. Esses achados ocorreram com a dose de 240 mg/kg/dia, uma dose aproximadamente equivalente à dose diária máxima recomendada em humanos na base de mg/m². Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m².

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o ácido valproico não deve ser utilizado em crianças e adolescentes do sexo feminino, bem como em mulheres em idade fértil e gestantes a não ser que os tratamentos alternativos disponíveis sejam ineficazes ou não tolerados pelas pacientes, devido ao seu alto potencial teratogênico e o risco de transtornos no desenvolvimento de crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino. O risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento, na puberdade e em caráter de urgência quando a mulher em idade fértil tratada com ácido valproico planejar engravidar ou estiver grávida. Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos durante o tratamento e devem ser informadas dos riscos associados ao uso de ácido valproico durante a gestação. Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

A terapia com valproato deve ser mantida somente após uma reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista no tratamento de epilepsia.

Risco de gravidez relacionada a valproato: tanto o valproato como monoterapia quanto administrado à outras terapias está associado à uma gestação anormal. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepileptica que inclui valproato está associada a um maior risco de más formações congênitas do que valproato monoterápico.

Más formações congênitas: dados derivados de meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstraram que 10,73% das crianças epilépticas do sexo feminino expostas a monoterapia com valproato durante a gravidez sofreram com más formações congênitas (95% CI: 8,16-13,29). Esse risco de más formações é maior que na população em geral, sendo para essa população o risco é de 2-3%. O risco é dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não existe risco não pode ser estabelecida. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do radio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

Transtornos de desenvolvimento: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco parece ser dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não existe risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Estudos em crianças em idade escolar, expostas ao valproato em ambiente intrauterino



demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios nos desenvolvimentos primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepilepticos.

Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao valproato de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo. Dados limitados sugerem que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino podem estar mais predispostas a desenvolver sintomas de transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil:

- Se a mulheres tem planos de engravidar.
- Durante a gestação, convulsões tônico-clônica maternais e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte da mãe e do feto.
- A terapia com valproato deve ser reavaliada em mulheres que estejam planejando engravidar ou já grávidas,
- Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

A terapia com valproato não deve ser descontinuada sem a reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista no tratamento de epilepsia.

Se, baseado em uma avaliação cuidadosa sobre os riscos e benefícios, for optado por manter o tratamento com valproato durante a gravidez, é recomendado que:

- Utilize a menor dose efetiva e divida a dose diária de valproato em diversas pequenas doses a serem administradas durante o dia. O uso da formulação de liberação prolongada deve ser preferível a outros tratamentos com o intuito de evitar altos picos de contrações plasmáticas.
- Suplementação de folato antes da gestação pode diminuir o risco de defeitos do tubo neural comuns a todas as gestações. No entanto, as evidências disponíveis não sugerem que o folato previne defeitos e más formações de nascença devido a exposição ao valproato.
- Realize um monitoramento pré-natal eficaz a fim de detectar possíveis ocorrências de defeitos do tubo neural ou outras más formações.

Risco em neonatos:

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. Afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem de plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.
- Casos de hipoglicemias foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% a 10% dos níveis séricos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com valproato. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou



da terapia com divalproato de sódio deve feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Fertilidade: amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato.

A administração de valproato pode afetar a fertilidade em homens. Foram relatados casos que indicam que as disfunções relacionadas à fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Categoria de risco: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: como o divalproato de sódio pode produzir depressão no sistema nervoso central (SNC), especialmente quando combinado com outro depressor do SNC (por exemplo: álcool), pacientes devem ser aconselhados a não se ocupar de atividades perigosas, como dirigir automóveis ou operar maquinário perigoso, até que se saiba se o paciente não teve sonolência com o uso do medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis das glicuroniltransferases (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas maiores e concentrações mais altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepilepticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato, porque a oxidação mediada por microssomos do citocromo P450 é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparada à glicuronidação e beta-oxidação. Devido a essas alterações na depuração de valproato, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos induktores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista seguinte fornece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos sobre a farmacocinética do valproato até o momento reportados.

Medicamentos com importante potencial de interação

ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas (11 a 16 mg/kg) a pacientes pediátricos (n=6) revelou um decréscimo na proteína ligada e uma inibição do metabolismo do valproato. A fração livre de valproato aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato, administrado como monoterapia. A via da β-oxidação consistindo de 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico, e 3-ceto ácido valproico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o valproato foi administrado sozinho, para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significante na concentração sérica de ácido valproico foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As concentrações séricas de ácido valproico devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de ácido



valproico caia significativamente ou haja piora no controle das crises (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Interações com antibióticos carbapenêmicos**”).

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de 1200 mg/dia de felbamato com valproato em pacientes com epilepsia (n=10) revelou um aumento no pico de concentração média de valproato de 35% (de 86 a 115 mcg/ml) comparado com a administração isolada de valproato. O aumento da dose de felbamato para 2400 mg/dia aumentou o pico de concentração média do valproato para 133 mcg/ml (aumento adicional de 16%). Uma diminuição na dosagem de valproato pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.

rifampicina: um estudo de coadministração de dose única de valproato (7 mg/kg), 36 horas após uso diário de rifampicina (600 mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de valproato oral. Neste caso, a dose de valproato deve ser ajustada, quando necessário.

inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir, ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

colestiramina: colestiramina podem levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

antiácidos: um estudo envolvendo a coadministração de 500 mg de valproato com antiácidos comumente usados (ex: hidróxidos de magnésio e alumínio em doses de 160 mEq) não revelou efeito na extensão da absorção do valproato.

clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de 100 a 300 mg/dia de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo valproato (200 mg, duas vezes ao dia) revelou um aumento de 15% dos níveis plasmáticos do valproato.

haloperidol: um estudo envolvendo a administração de 6 a 10 mg/dia de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo valproato (200 mg, duas vezes ao dia) não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de valproato.

cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos

O valproato é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial influência do valproato sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. Esta lista não é definitiva uma vez que novas interações são continuamente relatadas.

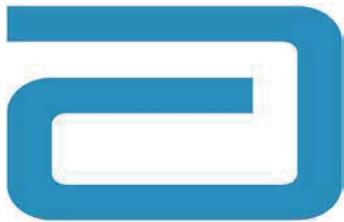
Medicamentos com importante potencial de interação

amitriptilina/nortriptilina: a administração de uma dose única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntários sadios (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato (500 mg duas vezes ao dia), resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há relatos raros de uso concomitante do valproato e da amitriptilina que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado para pacientes recebendo valproato concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.

carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): os níveis séricos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na coadministração de valproato e CBZ em pacientes epilépticos.

clonazepam: o uso concomitante de ácido valproico e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

diazepam: o valproato desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de valproato (1500 mg diariamente) aumentou a fração livre



de diazepam (10 mg) em 90% em voluntários sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.

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

lamotrigina: em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com valproato (aumento de 165%). Portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos. Reações graves de pele (como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato. Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com valproato.

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

fenitoína: o valproato desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração de valproato (400 mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250 mg), em voluntários sadios (n=7), foi associada com aumento de 60% na fração livre de fenitoína. A depuração plasmática total e o volume aparente de distribuição da fenitoína aumentaram em 30% na presença de valproato. Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato e fenitoína em pacientes com epilepsia. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.

Os níveis séricos de ácido valproico podem aumentar caso haja uso concomitante entre fenitoína ou fenobarbital. Portanto, pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hiperamonemia.

primidona: é metabolizada em barbiturato e portanto pode também estar envolvida em interação semelhante à do valproato com fenobarbital.

tolbutamida: em experimentos “in vitro”, a fração livre de tolbutamida foi aumentada de 20% para 50% quando adicionada em amostras plasmáticas de pacientes tratados com valproato. A relevância clínica desse fato é desconhecida.

topiramato e acetazolamida: administração concomitante do ácido valproico e do topiramato ou acetazolamida foi associada com hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonêmica. A administração concomitante de topiramato com ácido valproico também foi associada com hipotermia em pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com relatado início de hipotermia (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hipotermia e Hiperamonemia**”).

varfarina: em um estudo “in vitro”, o valproato aumentou a fração não ligada de varfarina em até 32,6%. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes para



monitorização de coagulação deverão ser realizados se o tratamento com divalproato de sódio for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.

zidovudina: em 6 pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina (100 mg a cada 8 horas) diminuiu em 38% após a administração de valproato (250 ou 500 mg a cada 8 horas); a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.

quetiapina: a coadministração de valproato e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

paracetamol: o valproato não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando administrado concomitantemente à três pacientes com epilepsia.

clozapina: em pacientes psicóticos (n=11), não foram observadas interações quando o valproato foi administrado concomitantemente com clozapina.

lítio: a coadministração de valproato (500 mg duas vezes ao dia) e lítio (300 mg três vezes ao dia) a voluntários sadios do sexo masculino (n=16) não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.

lorazepam: a administração de lorazepam (1 mg, uma vez ao dia) concomitante com valproato (500 mg, duas vezes ao dia) em voluntários homens sadios (n=9) foi acompanhada por uma diminuição de 17% na depuração plasmática do lorazepam.

olanzapina: o ácido valproico pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.

rufinamida: o ácido valproico pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de ácido valproico. Deve-se monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

contraceptivos orais esteroidais: a administração de uma dose única de etinilestradiol (50 mcg) e levonorgestrel (250 mcg) em 6 mulheres em tratamento com valproato (200 mg, duas vezes ao dia) por 2 meses, não revelou qualquer interação farmacocinética.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar DEPAKENE® (valproato de sódio) 300 mg e 500 mg, comprimido revestido, em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: DEPAKENE® comprimido revestido, se armazenado nas condições recomendadas, será válido por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Os comprimidos revestidos de DEPAKENE® (valproato de sódio) 300 mg possuem aspecto redondo, liso convexo, de cor amarela e odor característico.

Os comprimidos revestidos de DEPAKENE® (valproato de sódio) 500 mg possuem aspecto ovalado, liso, de cor amarela e odor característico.

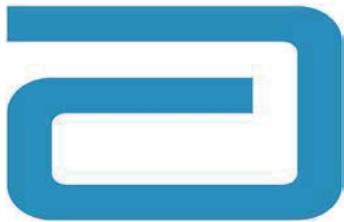
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Convulsões parciais complexas (CPC)

Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.



A dose inicial recomendada na monoterapia, conversão para monoterapia ou dose a ser acrescentada no tratamento adjuvante é de 10 a 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada, a cada semana, de 5 a 10 mg/kg/dia, até que se consiga o controle das convulsões. Normalmente a resposta clínica ideal é atingida com doses diárias abaixo de 60 mg/kg/dia. Se não for atingida resposta clínica satisfatória, devem-se medir os níveis plasmáticos para se determinar se eles estão ou não dentro da variação terapêutica aceitável (50 a 100 mcg/ml).

Monoterapia (tratamento inicial)

O ácido valproico não foi estudado sistematicamente como tratamento inicial. A probabilidade de ocorrer trombocitopenia aumenta significativamente com concentração plasmática total de valproato acima de 110 mcg/ml em mulheres e 135 mcg/ml em homens. O benefício de melhor controle das convulsões com doses mais elevadas deve ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de reações adversas (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Trombocitopenia**”).

Conversão para monoterapia

A dose do medicamento antiepilépticos usado concomitantemente, comumente pode ser reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com ácido valproico, ou adiada em uma ou duas semanas se existir preocupação com a possibilidade de ocorrerem convulsões com a redução. A velocidade e a duração da retirada do medicamento antiepiléptico concomitante pode ser altamente variável e os pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

Tratamento adjuvante

Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.

Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do divalproato sódico, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o valproato pode interagir com essas substâncias ou outros antiepilépticos comumente administrados, bem como com outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepilépticos concomitantes durante a fase inicial do tratamento (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

Convulsões do tipo ausência simples e complexa

A dose inicial recomendada é de 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, em 5 a 10 mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas ou até que o aparecimento de efeitos colaterais impeça outros aumentos. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.

Não foi estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentrações séricas e efeito terapêutico. Entretanto, as concentrações séricas terapêuticas do valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100 mcg/ml. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas (ver “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**”).

Na medida em que a dose do ácido valproico é titulada para cima, as concentrações sanguíneas do fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

Medicamentos antiepilépticos não devem ser descontinuados bruscamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para impedir convulsões maiores, pois existe grande possibilidade de desencadeamento de estado epiléptico com hipóxia contínua e risco à vida.

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de DEPAKENE® (valproato de sódio) 15 mg/kg/dia considerando a administração a cada 8 horas:



Peso(kg)	Dose total diária (mg)	Número de comprimidos de 300 mg		
		Primeira Dose do Dia (ex.: 7 horas)	Segunda Dose do Dia (ex.: 15 horas)	Terceira Dose do Dia (ex.: 23 horas)
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes

A terapia com ácido valproico deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia.

O tratamento somente deve ser iniciado se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes e o risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento. Preferencialmente, o divalproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível o uso da formulação de liberação prolongada deve ser preferível com o intuito de evitar altos picos de contrações plasmáticas. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

Recomendações gerais de dosagem

Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes. A dosagem deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou líquidos e em pacientes com sonolência excessiva. A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica e na tolerabilidade (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

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

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato maior ou igual a 110 mcg/ml (mulheres) e 135 mcg/ml (homens) (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Trombocitopenia**”). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Epilepsia

Com base em um ensaio placebo-controlado de terapia adjuvante para o tratamento de crises parciais complexas, o divalproato foi geralmente bem tolerado, sendo que a maioria dos eventos adversos foi considerada leve a moderada. A intolerância foi a principal razão para a descontinuação nos pacientes tratados com divalproato de sódio (6%), em relação aos pacientes tratados com placebo (1%). Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilepticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os eventos adversos são



associados ao divalproato de sódio somente ou à combinação deste com outros medicamentos antiepilepticos.

Na Tabela 3 são apresentadas as reações adversas relatadas por ≥ 5 % dos pacientes tratados com divalproato de sódio como terapia adjuvante para crises parciais complexas, com incidência maior do que no grupo placebo.

Tabela 3
Eventos adversos reportados por ≥ 5% dos pacientes tratados com divalproato de sódio durante o estudo controlado por placebo em Terapia adjuvante para crises parciais complexas

Sistemas/Aparelhos/Tratos	Eventos	divalproato de sódio (n=77)	(%) Placebo (%) (n=70)
Gerais			
	Dor de cabeça	31	21
	Astenia	27	7
	Febre	6	4
Gastrointestinais			
	Náusea	48	14
	Vômito	27	7
	Dor abdominal	23	6
	Diarreia	13	6
	Anorexia	12	0
	Dispepsia	8	4
	Constipação	5	1
Neurológicas/Psiquiátricas			
	Sonolência	27	11
	Tremor	25	6
	Tontura	25	13
	Diplopia	16	9
	Ambliopia / Visão embaçada	12	9
	Ataxia	8	1
	Nistagmo	8	1
	Labilidade Emocional	6	4
	Alteração no pensamento	6	0
	Amnésia	5	1
Respiratórias			
	Síndrome gripal	12	9
	Infecção	12	6
	Bronquite	5	1
	Rinite	5	4
Outros			
	Alopecia	6	1
	Perda de Peso	6	0



A Tabela 4 lista os eventos adversos ocorridos durante o tratamento emergencial reportados por $\geq 5\%$ dos pacientes que ingeriram altas doses de divalproato de sódio, e para aqueles eventos adversos que ocorreram em maior proporção do que no grupo de baixa dose, em um estudo controlado de divalproato de sódio como monoterapia para crises parciais complexas. Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilepticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao divalproato de sódio somente ou à combinação deste com outros medicamentos antiepilepticos.

Tabela 4
Eventos adversos reportados durante o estudo por $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com divalproato de sódio administrado como monoterápico em altas doses para crises parciais complexas¹

Sistemas/Aparelhos/Tratos	Eventos	Alta dose (%) (n=131)	Baixa dose (%) (n=134)
Gerais	Astenia	21	10
Gastrointestinais	Náusea	34	26
	Diarreia	23	19
	Vômito	23	15
	Dor abdominal	12	9
	Anorexia	11	4
	Dispepsia	11	10
Hematológicas	Trombocitopenia	24	1
	Equimose	5	4
Metabólicas/Nutricionais	Ganho de Peso	9	4
	Edema Periférico	8	3
Neurológicas/Psiquiátricas	Tremor	57	19
	Sonolência	30	18
	Tontura	18	13
	Insônia	15	9
	Nervosismo	11	7
	Amnesia	7	4
	Nistagmo	7	1
	Depressão	5	4
Respiratórias	Infecção	20	13
	Faringite	8	2
	Dispneia	5	1
Dermatológicas	Alopecia	24	13
Sensoriais	Ambliopia / Visão embaraçada	8	4
	Tinido	7	1



¹ cefaleia foi o único evento adverso que ocorreu em ≥ 5% dos pacientes no grupo tratado com dose elevada e com incidência igual ou maior do que no grupo de dose baixa.

Os seguintes eventos adversos foram reportados por mais do que 1%, mas menos que 5% dos 358 pacientes tratados com divalproato de sódio nos estudos controlados para crises parciais complexas:

Gerais: dor nas costas, dor no peito e mal estar.

Cardiovasculares: taquicardia, hipertensão e palpitação.

Gastrointestinais: aumento do apetite, flatulência, hematêmese, eructação, pancreatite e abcesso periodontal.

Hematológicas: petequia.

Metabólicas/Nutricionais: AST e ALT aumentadas.

Musculoesqueléticas: mialgia, contração muscular, artralgia, cãibra na perna e miastenia.

Neurológicas/Psiquiátricas: ansiedade, confusão, alteração na marcha, parestesia, hipertonia, incoordenação, alteração nos sonhos e transtorno de personalidade.

Respiratórias: sinusite, tosse aumentada, pneumonia e epistaxe.

Dermatológicas: rash cutâneo, prurido e pele seca.

Sensoriais: alteração no paladar, na visão e audição, surdez e otite média.

Urogenitais: incontinência urinária, vaginite, dismenorreia, amenorreia e poliúria.

Outras Populações de Pacientes

Os eventos adversos que foram relatados com todas as formas de dosagem de valproato em estudos clínicos sobre o tratamento de epilepsia, ou em relatos espontâneos e de outras fontes, são listados a seguir:

Gastrointestinais: os efeitos colaterais mais frequentemente relatados no início do tratamento são náusea, vômito e indigestão. São efeitos usualmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarreia, dor abdominal e constipação e distúrbios gengivais (principalmente hiperplasia gengival) foram relatados. Tanto anorexia com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de peso também foram relatados. A administração de comprimidos revestidos de divalproato de sódio, de liberação entérica, pode resultar na redução dos eventos adversos gastrointestinais em alguns pacientes.

Obesidade foi relatada em raros casos durante a experiência pós-comercialização.

Neurológicas: foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento apenas com valproato; porém, esses são mais frequentes em pacientes recebendo terapias combinadas. A sedação geralmente diminui com a redução de outros medicamentos antiepilepticos administrados concomitantemente. Tremores (podem ser dose-relacionados), alucinações, ataxia, cefaleia, nistagmo, diplopia, asterixis, escotomas, disartria, tontura, confusão, hipoestesia, vertigem, incoordenação motora, comprometimento da memória, desordem cognitiva e parkinsonismo foram relatados com o uso do valproato. Raros casos de coma ocorreram em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital. Em raros casos, encefalopatia, com ou sem febre desenvolveu-se logo após a introdução da monoterapia com valproato, sem evidência de disfunção hepática ou níveis plasmáticos altos inadequados. Embora a recuperação tenha sido descrita após a suspensão do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamonêmica, particularmente em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia subjacente (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Distúrbios do Ciclo da Ureia e Hiperamonemias e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato e Hiperamonemias**”).

Houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foram observados prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. Mais formações congênitas e transtornos



de desenvolvimento também foram relatadas (ver “**5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES – Atrofia Cerebral/Cerebelar**”).

Dermatológicas: perda temporária de cabelo, distúrbios relacionados aos cabelos (como alterações de cor, anormalidades na textura e no crescimento dos cabelos), erupções cutâneas, fotossensibilidade, prurido generalizado, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Casos raros de necrólise epidérmica tóxica foram relatados, incluindo um caso fatal num lactente de seis meses de idade recebendo valproato e vários outros medicamentos concomitantes. Um caso adicional de necrólise epidérmica tóxica resultante em óbito foi relatado num paciente com 35 anos de idade com AIDS, recebendo vários medicamentos concomitantes e com histórico de múltiplas reações cutâneas a medicamento.

Reações cutâneas sérias foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Lamotrigina**”).

Alterações das unhas e leito ungueal foram relatadas durante a experiência pós-comercialização.

Psiquiátricas: observaram-se casos de instabilidade emocional, depressão, psicose, agressividade, hiperatividade psicomotora, hostilidade, agitação, distúrbio de atenção, comportamento anormal, desordem do aprendizado e deterioração do comportamento.

Musculoesqueléticas: fraqueza - foi verificado em estudos, relatos de diminuição de massa óssea, levando potencialmente a osteoporose e osteopenia, durante tratamento por longo período com medicações anticonvulsivantes, incluindo o valproato. Alguns estudos indicaram que o suplemento de cálcio e vitamina D pode ser benéfico à pacientes crônicos em terapia com valproato.

Hematológicas: trombocitopenia e inibição da fase secundária da agregação plaquetária (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Geral**” e “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Varfarina**”), que podem ser evidenciadas por alteração do tempo de sangramento, petequias, hematomas, epistaxe e hemorragia. Linfocitose relativa, macrocitose, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, supressão da medula óssea, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose e porfiria aguda intermitente foram observadas.

Hepáticas: são frequentes pequenas elevações de transaminases (AST e ALT) e de DHL, que parecem estar relacionadas às doses. Ocasionalmente, os resultados de exames de laboratório incluem também aumentos de bilirrubina sérica e alterações de outras provas de função hepática. Tais resultados podem refletir hepatotoxicidade potencialmente grave (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatotoxicidade**”).

Endócrinas: menstruação irregular, amenorreia secundária, aumento das mamas, galactorreia e tumefação da glândula parótida.

Hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, padrão masculino de alopecia, e/ou aumento no nível de andrógenos). Testes anormais da função da tireoide, incluindo hipotireoidismo (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Geral**”). Existem raros relatos espontâneos de doença do ovário policístico. A relação causa e efeito não foi estabelecida.

Pancreáticas: foi relatada pancreatite aguda em pacientes recebendo valproato, incluindo raros casos fatais (ver “**5. Advertências e Precauções – Pancreatite**”).

Metabólicas: hiperamonometria (ver “**5. Advertências e Precauções – Hiperamonometria**”), hiponatremia e secreção de HAD alterada. Existem raros relatos de síndrome de Fanconi ocorrendo principalmente em crianças. Diminuição das concentrações de carnitina também foi observada, embora a relevância clínica deste achado seja desconhecida. Hiperglicinemia (elevada concentração plasmática de glicina) foi associada à evolução fatal em um paciente com hiperglicinemia não cetótica preexistente.

Urogenitais: enurese, insuficiência renal, nefrite tubulo-intersticial e infecção do trato urinário.

Sensoriais: perda auditiva, irreversível ou reversível, foi relatada; no entanto, a relação causa e efeito não foi determinada. Otalgia também foi relatada.

Neoplásicas benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos): Síndrome mielodisplásica.

Respiratórias, torácicas e mediastinais: Efusão pleural.



Outras: reação alérgica, anafilaxia, edema de extremidades, lupus eritematoso, abdomiólise, deficiência de biotina/biotinidase, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, otite média, bradicardia, vasculite cutânea, febre e hipotermia.

Mania

Apesar da segurança e eficácia do ácido valproico não terem sido avaliadas no tratamento de episódios maníacos associados com distúrbio bipolar, os seguintes eventos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos.

Gerais: calafrios, dor na nuca e rigidez do pescoço.

Cardiovasculares: hipotensão, hipotensão postural e vasodilatação.

Gastrointestinais: incontinência fecal, gastroenterite e glossite.

Musculoesqueléticas: artrose.

Neurológicas: agitação, reação catatônica, hipocinesia, reflexo aumentado, discinesia tardia e vertigem.

Dermatológicas: furunculose, erupções maculopapulares e seborreia.

Sensoriais: conjuntivite, olho ressecado e dor ocular.

Urogenitais: disúria.

Enxaqueca

Apesar da segurança e eficácia do ácido valproico não terem sido avaliadas na profilaxia de enxaqueca, os seguintes eventos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos.

Gerais: edema facial.

Gastrointestinais: boca seca, estomatite.

Urogenitais: cistite, metrorragia e hemorragia vaginal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

Notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos a todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da vigilância sanitária.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses de valproato acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes tem se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/ml.

A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® podem resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.

Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada à proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário.

O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilepticos do valproato, deve ser usada com cautela.



Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0315

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572

Fabricado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro – RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

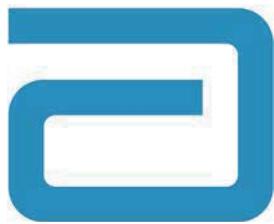
(BU 06)

Abbott Center
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/05/2015.





MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL

Depakene®
(valproato de sódio)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Xarope
50mg/mL

**MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE****I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****DEPAKENE®
valproato de sódio**

DEPAKENE® (valproato de sódio) 50 mg/ml xarope: embalagem contendo 1 frasco de 100 ml e um copo medida.

VIA ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada ml do xarope contém:

valproato de sódio (equivalente a 50 mg de ácido valproico).....57,624 mg
excipientes: glicerol, metilparabeno (E218), propilparabeno (E216), sacarose, sorbitol, vanilina, corante vermelho FD&C nº 40, sabor cereja artificial, água purificada, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Epilepsia: DEPAKENE® (valproato de sódio) é destinado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.

DEPAKENE® também é destinado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa.

Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epilépticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os estudos descritos neste item foram conduzidos com divalproato de sódio oral.

Epilepsia**Crises Parciais Complexas (CPC)**

A eficácia do divalproato de sódio na redução da incidência de crises parciais complexas (CPC) que ocorrem de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises foi estabelecida em dois ensaios controlados usando divalproato de sódio comprimidos revestidos.

Em um estudo multiclínico, placebo-controlado, empregado como terapia adjuvante, 144 pacientes que continuaram a apresentar oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepilépticas originais, divalproato de sódio ou placebo.

Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos por um total de 16 semanas. A Tabela 1 descreve os achados.

Tabela 1 Estudo de Terapia Adjuvante



Incidência Média de CPC por 8 semanas			
Tratamento ADD-ON	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência Experimento
Divalproato de sódio	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5
*Redução estatisticamente significativa no início maior para divalproato de sódio do que em placebo no nível $p \leq 0,05$.			

A Figura 1 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução das taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y no estudo de tratamento adjuvante. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento efetivo é deslocada para a esquerda da curva do placebo. O resultado demonstrou que a proporção de pacientes que atingiram um determinado nível de melhoria com divalproato de sódio foi consistentemente maior do que os pacientes que usaram placebo. Por exemplo, 45% dos pacientes tratados com divalproato de sódio tiveram uma redução na taxa de CPCs maior ou igual a 50%, comparado a 23% de melhoria para os pacientes que usaram placebo.

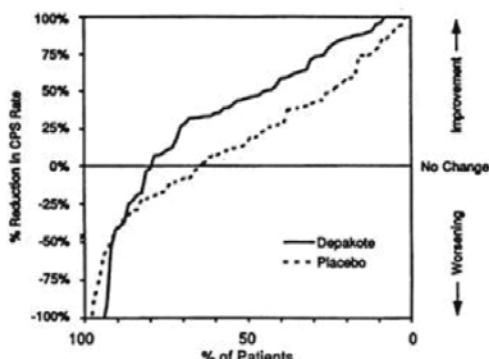


Figura 1

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepileptica. O estudo comparou a incidência de CPCs entre os pacientes randomizados para receber altas ou baixas doses de tratamento. Os pacientes foram selecionados para participarem dos estudos somente se:

- 1) apresentaram duas ou mais CPCs por quarto semanas, durante um período de oito a doze semanas de monoterapia com doses adequadas de anti-epiléticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona); e
- 2) pacientes que passaram por uma transição de duas semanas bem sucedida para divalproato de sódio.

Os pacientes foram então submetidos à ingestão das doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepileptica concomitante, por um período de 22 semanas. Porém, menos de 50% dos pacientes finalizaram os estudos. Nos pacientes convertidos à monoterapia com divalproato de sódio, a média total das concentrações de valproato durante a monoterapia foram de 71 e 123 mcg/ml para a dose baixa e dose alta, respectivamente. A Tabela 2 apresenta os achados para todos os pacientes randomizados que passaram por pelo menos uma avaliação pós-randomização.

Tabela 2 Estudo Monoterápico



Incidência Média de CPC em 8 semanas			
Tratamento	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência na Fase de Randomização
Dose alta de divalproato de sódio	131	13,2	10,7*
Dose baixa de divalproato de sódio	134	14,2	13,8

* Redução estatisticamente significativa no início maior para a dose alta do que para a dose baixa no nível $p \leq 0,05$.

A Figura 2 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução nas taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y do estudo monoterápico. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento mais efetivo é deslocada para a esquerda da curva que demonstra um tratamento menos efetivo. Os resultados mostraram que a redução na incidência de CPCs foi significantemente maior quando administrada altas doses de divalproato de sódio. Por exemplo, quando da alteração da monoterapia de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou primidona para administração de doses elevadas de divalproato de sódio como monoterapia, 63% dos pacientes sofreram nenhuma alteração ou uma redução de taxas de epilepsia parcial complexa, em comparação com 54% dos pacientes que receberam doses mais baixas de divalproato de sódio.

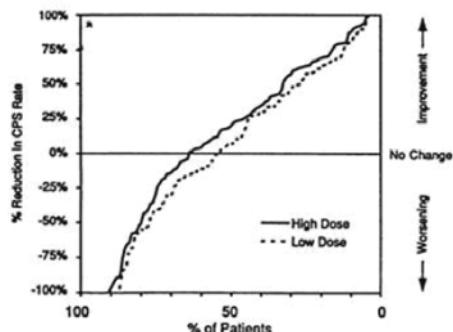


Figura 2

Referências Bibliográficas: caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor, entre em contato com nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor – Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O valproato de sódio é convertido a ácido valproico que se dissocia no íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade: doses orais equivalentes dos produtos DEPAKOTE® (divalproato de sódio) e DEPAKENE® cápsulas (ácido valproico) liberam quantidades equivalentes de íon valproato sistemicamente. Embora a taxa de absorção do íon valproato possa variar de acordo com a formulação administrada (líquida, sólida ou sprinkle), as condições de uso



(jejum ou pós-prandial) e métodos de administração (isto é, se o conteúdo das cápsulas é espalhado nos alimentos ou se as cápsulas são ingeridas intactas), estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado em uso crônico no tratamento da epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos de valproato no $T_{máx}$ e $C_{máx}$ possam ser importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de dose única, o efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido (aumento em $T_{máx}$ de 4 para 8 horas) do que na absorção de cápsulas sprinkle (aumento em $T_{máx}$ de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrointestinal e a flutuação das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia do valproato como anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos em modelos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não tem consequências conhecidas do ponto de vista clínico. Não é conhecido se as taxas de absorção influenciam a eficácia do valproato no tratamento da mania ou no tratamento da enxaqueca. A coadministração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formas farmacêuticas de divalproato de sódio e ácido valproico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia (ver “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização do estado clínico e concentração plasmática do valproato.

Distribuição:

Ligaçāo às proteínas: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/ml para 18,5% com concentração de 130 mcg/ml. A ligação protéica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros medicamentos (por exemplo, ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida) (ver “**6. Interações Medicamentosas**” para mais informações sobre interações farmacocinéticas de valproato com outras substâncias).

Distribuição no SNC: as concentrações de valproato no fluido cerebroespinal aproximam-se das concentrações de valproato não ligado às proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).

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

Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretado na urina. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m² e 11 L/1,73 m², respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato



livre são de $4,6 \text{ L/h}/1,73 \text{ m}^2$ e $92 \text{ L}/1,73 \text{ m}^2$, respectivamente. A meia vida terminal média para a monoterapia com valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepilepticos induidores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilepticos deverá ser mais rigorosa sempre que um outro antiepileptico for introduzido ou retirado.

Populações especiais

Neonatos: crianças nos dois primeiros meses de vida tem uma marcada diminuição na capacidade de eliminação de valproato, quando comparadas com crianças mais velhas e adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças abaixo de dez dias variou de 10 a 67 horas em comparação com uma variação de 7 a 13 horas em crianças maiores que dois meses.

Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, $\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$). Acima dos 10 anos de idade, as crianças tem parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.

Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos (ver “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Gênero: não há diferenças no clearance da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal entre homens e mulheres ($4,8 \pm 0,17$ e $4,7 \pm 0,07 \text{ L/h}/1,73\text{m}^2$, respectivamente).

Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do valproato não foram estudados.

Doenças hepáticas: ver “**4. CONTRAINDIÇÕES** e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatotoxicidade**”. Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.

Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina $< 10 \text{ ml/minuto}$). No entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. Portanto, ajustes de doses não são necessários em pacientes com insuficiência renal. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa.

Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a concentração não linear de valproato ligado à proteína, o qual afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/ml para 18,5% em 130



mcg/ml. Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

DEPAKENE® (valproato de sódio) é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao ácido valproico ou aos demais componentes da fórmula do produto;
- Doença hepática ou disfunção hepática significativa;
- Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG; ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG;
- Distúrbio do ciclo da ureia (DCU);
- Pacientes com porfiria.

DEPAKENE® (valproato de sódio) é contraindicado na profilaxia de crises de enxaqueca em mulheres grávidas e mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com DEPAKENE® (valproato de sódio).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Trombocitopenia**”) e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente. Os pacientes com indicação de cirurgias eletivas que estão recebendo divalproato de sódio devem ser monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação antes da cirurgia.

Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50mg/Kg/dia em média, tiveram pelo menos um valor menor que 75×10^9 plaquetas por litro.

Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno na contagem normal das plaquetas. Nos pacientes restantes, a contagem de plaquetas normalizou-se com a continuidade do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia aparece aumentar significativamente em concentrações de valproato maiores que 110 mcg/ml em mulheres ou 135 mcg/ml em homens. Evidências de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação é um indicativo para a redução da dose ou interrupção da terapia.

Uma vez que o divalproato de sódio pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas da concentração plasmática de valproato e medicamentos concomitantes são recomendadas durante a terapia inicial (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”). O valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Foram relatadas alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de valproato. Desconhece-se o significado clínico desse fato.

Há estudos “in vitro” que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV em certas condições experimentais. A consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas “in vitro” é incerta para pacientes recebendo terapia antirretroviral supressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em



consideração ao se interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo valproato ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

Os pacientes com deficiência subjacente de carnitina-palmitoil transferase (CPT) tipo II devem ser advertidos do alto risco de rabdomiólise durante o tratamento com valproato.

Hepatotoxicidade: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo ácido valproico. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento. Hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômitos. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas. Testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses. No entanto, os médicos não devem confiar totalmente na bioquímica sérica, uma vez que estes exames nem sempre apresentam alterações, sendo, portanto, fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos cuidadosos. Deve-se ter muito cuidado quando divalproato de sódio for administrado em pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas, com doença convulsiva grave associada a retardamento mental e pacientes com doença cerebral orgânica, podem ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade apresentam um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aquelas com condições anteriormente mencionadas. Quando o divalproato de sódio for usado neste grupo de pacientes, deverá ser administrado com extremo cuidado e como agente único. Os benefícios da terapia devem ser avaliados em relação aos riscos. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção hepática significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção hepática progrediu apesar da descontinuação do medicamento (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”).

O valproato de sódio é contraindicado em pacientes com conhecida desordem da mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada a POLG (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”).

Insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.

Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado a: encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.



Pancreatite: casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais a óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato. Em estudos clínicos, ocorreram 2 casos de pancreatite em 2416 pacientes sem etiologia alternativa, representando 1044 pacientes ao ano do experimento. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos que dor abdominal, náusea, vômitos e/ou anorexia, podem ser sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o valproato deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU): foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia, um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência de ornitina-transcarbamilase. Antes de iniciar o tratamento com valproato, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:

- 1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável, ou história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
- 2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de ureia sanguínea, evacuação proteica; 3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
- 4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato**”).

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilepticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilepticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilepticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras, porém as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para indicações psiquiátricas foram similares. Pacientes tratados com um antiepileptico para qualquer indicação devem ser monitorados para o aparecimento ou piora da depressão, comportamento ou pensamentos suicidas, e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento.

Qualquer um que leve em consideração a prescrição do divalproato de sódio ou qualquer outro antiepileptico deve levar em conta, o risco de comportamento ou pensamentos suicidas com o risco da doença não tratada. Epilepsia e muitas outras doenças para as quais os antiepilepticos são prescritos estão associadas com morbidade e um aumento no risco de comportamento e pensamentos suicidas. Caso o comportamento e os pensamentos suicidas surjam durante o tratamento, o prescritor deve considerar se o aparecimento destes sintomas em qualquer paciente pode estar relacionado à doença que está sendo tratada. Pacientes, seus responsáveis e familiares devem ser informados que os antiepilepticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento, ou o



surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) podem reduzir as concentrações séricas valproato a níveis subterapêuticos, resultando em perda de controle das crises. Os níveis séricos de valproato devem ser monitorados frequentemente após o início da terapia com carbapenêmicos. Tratamento alternativo com antibacterianos e anticonvulsivantes deve ser considerado se os níveis séricos de valproato tiverem queda significativa ou deterioração do controle das crises (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Antibióticos Carbapenêmicos**”).

Trombocitopenia: a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50 mg/kg/dia, em média, apresentaram pelo menos um valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9 /L$. Aproximadamente metade desses pacientes tiveram o tratamento descontinuado, com retorno das contagens de plaquetas ao normal. Nos pacientes remanescentes, as contagens de plaquetas normalizaram-se mesmo com a continuação do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia pareceu aumentar significativamente em concentrações totais de valproato $\geq 110 \text{ mcg/ml}$ (mulheres) ou $\geq 135 \text{ mcg/ml}$ (homens). O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Disfunção hepática: ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatotoxicidade**”.

Hiperamonemia: foi relatada hiperamonemia em associação com a terapia com valproato e pode estar presente apesar dos testes de função hepática normais. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicada e vômito ou mudanças no status mental, a encefalopatia hiperamonêmica deve ser considerada e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hipotermia**”). Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemia deve ser iniciada, e os pacientes devem ser submetidos a investigação para determinar as desordens do ciclo da ureia (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Distúrbios do Ciclo da Ureia e Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato**”).

Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato deve ser considerada.

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: a administração concomitante de topiramato e de ácido valproico foi associada com hiperamonemia, com ou sem encefalopatia, nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isoladamente. Os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemia (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hipotermia**”). Em muitos casos, os sintomas e sinais diminuem com a descontinuação de uma das drogas. Este evento adverso não está relacionado com uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.



Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e ácido valproico pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis (ver “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Desordens do Ciclo da Ureia e Hiperamonemia”).

Pacientes e responsáveis devem ser informados sobre os sinais e sintomas associados à encefalopatia hiperamonêmica, requerendo avaliação médica se esses sintomas ocorrerem.

Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35°C tem sido relatada em associação com a terapia com valproato em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato (ver “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Topiramato” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hiperamonemia e Encefalopatia associadas ao uso concomitante de topiramato”). Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a análise dos níveis de amônia no sangue.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: foram raramente relatadas com associação temporal próxima após o início da terapia com o valproato em adultos e em pacientes pediátricos (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora houvesse um número limitado de relatos, muitos destes casos resultaram em hospitalização e pelo menos, uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio eram diversos; entretanto, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos do sistema. Outras manifestações associadas podem incluir linfadenopatia, hepatite, anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades hematológicas (por exemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurido, nefrite, oligúria, síndrome hepatorenal, artralgia e astenia. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o valproato deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado. Embora a existência de sensibilidade cruzada com outras drogas que produzem esta síndrome não seja clara, a experiência com drogas associadas a hipersensibilidade de múltiplos órgãos indicaria que isso é possível.

Este medicamento contém:

- 3g de sacarose a cada 5ml de xarope. Isso deve ser levando em conta para pacientes com diabetes mellitus. Pacientes com um problema hereditário raro de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de isomaltase-sacarase não devem tomar este medicamento. Pode ser prejudicial para os dentes.
- propilparabeno E216 e metilparabeno E218 que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).



- **Sorbitol, pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.**

Carcinogênese: observou-se uma variedade de neoplasmas em ratos Sprague-Dawley e camundongos ICR (HA/ICR) recebendo ácido valproico oralmente em doses de 80 e 170 mg/kg/dia, por dois anos (aproximadamente 10% a 50 % da dose diária humana máxima, em mg/m²). Os principais achados foram um aumento estatisticamente significante na incidência de fibrossarcomas subcutâneos em ratos machos recebendo altas doses de ácido valproico e de adenomas pulmonares benignos relacionado à dose, em camundongos machos recebendo ácido valproico. O significado desses achados para humanos não é conhecido até o momento.

Mutagênese: estudos com valproato, usando sistemas bacterianos “in vitro” (teste de AMES) não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento na frequência de aberrações cromossômicas (SCE) em um estudo citogenético “in vivo” em ratos. Aumento na frequência de alterações nas cromátides irmãs foi relatado em um estudo de crianças epilépticas recebendo valproato, mas esta associação não foi observada em estudos conduzidos com adultos. Houve algumas evidências de que a frequência de SCE poderia estar associada com epilepsia. O significado biológico desse aumento não é conhecido.

Fertilidade: estudos de toxicidade crônica em ratos jovens e adultos e em cães demonstraram redução da espermatogênese e atrofia testicular com doses orais de 400 mg/kg/dia ou mais em ratos (aproximadamente equivalente a ou maior do que a dose diária máxima em humanos na base de mg/m²) e 150 mg/kg/dia ou mais em cães (aproximadamente 1,4 vezes a dose diária máxima em humanos na base de mg/m²). Estudos de fertilidade de segmento em ratos mostraram que doses orais de até 350 mg/kg/dia (aproximadamente igual à dose máxima diária em humanos na base de mg/m²) durante 60 dias não afetaram a fertilidade. O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.

Cuidados e advertências para populações especiais: Uso em idosos: não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) apresentavam idade superior a 65 anos. Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças pré-existentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes. Não existe informação suficiente disponível para discernir sobre a segurança e eficácia de divalproato de sódio para a profilaxia de enxaquecas em pacientes acima de 65 anos.

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico com valproato em pacientes idosos com demência (idade média=83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125 mg/dia para uma dose alvo de 20 mg/kg/dia. Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devidas à sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), houve consumo nutricional reduzido associado e perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior ureia sanguínea.

Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva. A dose inicial deverá



ser reduzida nestes pacientes e reduções de dosagem ou descontinuação deverão ser consideradas para pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: a experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o divalproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valproico não ligado e total desejados. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valproico. A interpretação das concentrações de ácido valproico em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. A segurança e a eficácia do divalproato de sódio para o tratamento de mania aguda não foram estudadas em indivíduos abaixo de 18 anos de idade, bem como também não foram avaliadas para a profilaxia da enxaqueca em indivíduos abaixo de 16 anos de idade. A toxicologia básica e as manifestações patológicas do valproato de sódio em ratos no período neonatal (quatro dias de vida) e juvenil (14 dias de vida) são semelhantes àquelas observadas em ratos adultos jovens. Entretanto, foram observados achados adicionais, incluindo alterações renais em ratos juvenis e alterações renais e displasia retiniana em ratos recém-nascidos. Esses achados ocorreram com a dose de 240 mg/kg/dia, uma dose aproximadamente equivalente à dose diária máxima recomendada em humanos na base de mg/m². Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m².

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o ácido valproico não deve ser utilizado em crianças e adolescentes do sexo feminino, bem como em mulheres em idade fértil e gestantes a não ser que os tratamentos alternativos disponíveis sejam ineficazes ou não tolerados pelas pacientes, devido ao seu alto potencial teratogênico e o risco de transtornos no desenvolvimento de crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino. O risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento, na puberdade e em caráter de urgência quando a mulher em idade fértil tratada com ácido valproico planejar engravidar ou estiver grávida. Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos durante o tratamento e devem ser informadas dos riscos associados ao uso de ácido valproico durante a gestação. Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível. A terapia com valproato deve ser mantida somente após uma reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista no tratamento de epilepsia.

Risco de gravidez relacionada a valproato: tanto o valproato como monoterapia quanto administrado à outras terapias está associado à uma gestação anormal. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética que inclui valproato está associada a um maior risco de más formações congênitas do que valproato monoterápico.

Más formações congênitas: Dados derivados de meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstraram que 10,73% das crianças epilépticas do sexo feminino expostas a monoterapia com valproato durante a gravidez sofreram com más formações congênitas (95% CI: 8,16-13,29). Esse risco de más formações é maior que na população em geral, sendo para essa população o risco é de 2-3%. O risco é dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não existe risco não pode ser estabelecida. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do



tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do radio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

Transtornos de desenvolvimento: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco parece ser dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exerce risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Estudos em crianças em idade escolar, expostas ao valproato em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios nos desenvolvimentos primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepilepticos.

Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao valproato de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo. Dados limitados sugerem que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino podem estar mais predispostas a desenvolver sintomas de transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil:

- Se a mulheres tem planos de engravidar.
- Durante a gestação, convulsões tônico-clônica maternas e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte da mãe e do feto.
- A terapia com valproato deve ser reavaliada em mulheres que estejam planejando engravidar ou já grávidas,
- Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

A terapia com valproato não deve ser descontinuada sem a reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista no tratamento de epilepsia.

Se, baseado em uma avaliação cuidadosa sobre os riscos e benefícios, for optado por manter o tratamento com valproato durante a gravidez, é recomendado que:

- Utilize a menor dose efetiva e divida a dose diária de valproato em diversas pequenas doses a serem administradas durante o dia. O uso da formulação de liberação prolongada deve ser preferível a outros tratamentos com o intuito de evitar altos picos de contrações plasmáticas.
- Suplementação de folato antes da gestação pode diminuir o risco de defeitos do tubo neural comuns a todas as gestações. No entanto, as evidências disponíveis não sugerem que o folato previne defeitos e más formações de nascença devido a exposição ao valproato.
- Realize um monitoramento pré-natal eficaz a fim de detectar possíveis ocorrências de defeitos do tubo neural ou outras más formações.

Risco em neonatos:

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. Afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os inibidores enzimáticos. A contagem de plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.



- Casos de hipoglicemias foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães utilizaram valproato no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% a 10% dos níveis séricos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com valproato. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com divalproato de sódio deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Fertilidade: amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato.

A administração de valproato pode afetar a fertilidade em homens. Foram relatados casos que indicam que as disfunções relacionadas à fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Categoria de risco: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenção diabéticos: contém açúcar

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: como o divalproato de sódio pode produzir depressão no sistema nervoso central (SNC), especialmente quando combinado com outro depressor do SNC (por exemplo: álcool), pacientes devem ser aconselhados a não se ocupar de atividades perigosas, como dirigir automóveis ou operar maquinário perigoso, até que se saiba se o paciente não teve sonolência com o uso do medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis das glicuroniltransferases (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas maiores e concentrações mais altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepilépticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato, porque a oxidação mediada por microsomas do citocromo P450 é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparada à glicuronidação e beta-oxidação. Devido a essas alterações na depuração de valproato, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos inductores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista seguinte fornece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos sobre a farmacocinética do valproato até o momento reportados.

Medicamentos com importante potencial de interação

ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas (11 a 16 mg/kg) a pacientes pediátricos (n=6) revelou um decréscimo na proteína



ligada e uma inibição do metabolismo do valproato. A fração livre de valproato aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato, administrado como monoterapia. A via da β -oxidação consistindo de 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico, e 3-ceto ácido valproico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o valproato foi administrado sozinho, para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significante na concentração sérica de ácido valproico foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As concentrações séricas de ácido valproico devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de ácido valproico caia significativamente ou haja piora no controle das crises (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Interações com antibióticos carbapenêmicos**”).

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de 1200 mg/dia de felbamato com valproato em pacientes com epilepsia (n=10) revelou um aumento no pico de concentração média de valproato de 35% (de 86 a 115 mcg/ml) comparado com a administração isolada de valproato. O aumento da dose de felbamato para 2400 mg/dia aumentou o pico de concentração média do valproato para 133 mcg/ml (aumento adicional de 16%). Uma diminuição na dosagem de valproato pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.

rifampicina: um estudo de coadministração de dose única de valproato (7 mg/kg), 36 horas após uso diário de rifampicina (600 mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de valproato oral. Neste caso, a dose de valproato deve ser ajustada, quando necessário.

inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir, ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

colestiramina: colestiramina podem levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

antiácidos: um estudo envolvendo a coadministração de 500 mg de valproato com antiácidos comumente usados (ex: hidróxidos de magnésio e alumínio em doses de 160 mEq) não revelou efeito na extensão da absorção do valproato.

clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de 100 a 300 mg/dia de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo valproato (200 mg, duas vezes ao dia) revelou um aumento de 15% dos níveis plasmáticos do valproato.

haloperidol: um estudo envolvendo a administração de 6 a 10 mg/dia de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo valproato (200 mg, duas vezes ao dia) não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de valproato.

cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos

O valproato é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial influência do valproato sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. Esta lista não é definitiva uma vez que novas interações são continuamente relatadas.

Medicamentos com importante potencial de interação

amitriptilina/nortriptilina: a administração de uma dose única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntários sadios (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato (500 mg duas vezes ao



dia), resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há relatos raros de uso concomitante do valproato e da amitriptilina que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado para pacientes recebendo valproato concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.

carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): os níveis séricos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na coadministração de valproato e CBZ em pacientes epilépticos.

clonazepam: o uso concomitante de ácido valproico e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

diazepam: o valproato desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de valproato (1500 mg diariamente) aumentou a fração livre de diazepam (10 mg) em 90% em voluntários sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.

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

lamotrigina: em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com valproato (aumento de 165%). Portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos. Reações graves de pele (como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato. Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com valproato.

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

fenitoína: o valproato desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração de valproato (400 mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250 mg), em voluntários sadios (n=7), foi associada com aumento de 60% na fração livre de fenitoína. A depuração plasmática total e o volume aparente de distribuição da fenitoína aumentaram em 30% na presença de valproato. Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato e fenitoína em pacientes com epilepsia. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.

Os níveis séricos de ácido valproico podem aumentar caso haja uso concomitante entre fenitoína ou fenobarbital. Portanto, pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hiperamonemias.



primidona: é metabolizada em barbiturato e portanto pode também estar envolvida em interação semelhante à do valproato com fenobarbital.

tolbutamida: em experimentos “in vitro”, a fração livre de tolbutamida foi aumentada de 20% para 50% quando adicionada em amostras plasmáticas de pacientes tratados com valproato. A relevância clínica desse fato é desconhecida.

topiramato e acetazolamida: administração concomitante do ácido valproico e do topiramato ou acetazolamida foi associada com hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonêmica. A administração concomitante de topiramato com ácido valproico também foi associada com hipotermia em pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com relatado início de hipotermia (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hipotermia e Hiperamonemia**”).

varfarina: em um estudo “in vitro”, o valproato aumentou a fração não ligada de varfarina em até 32,6%. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes para monitorização de coagulação deverão ser realizados se o tratamento com divalproato de sódio for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.

zidovudina: em 6 pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina (100 mg a cada 8 horas) diminuiu em 38% após a administração de valproato (250 ou 500 mg a cada 8 horas); a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.

quetiapina: a coadministração de valproato e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

paracetamol: o valproato não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando administrado concomitantemente à três pacientes com epilepsia.

clozapina: em pacientes psicóticos (n=11), não foram observadas interações quando o valproato foi administrado concomitantemente com clozapina.

lítio: a coadministração de valproato (500 mg duas vezes ao dia) e lítio (300 mg três vezes ao dia) a voluntários sadios do sexo masculino (n=16) não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.

lorazepam: a administração de lorazepam (1 mg, uma vez ao dia) concomitante com valproato (500 mg, duas vezes ao dia) em voluntários homens sadios (n=9) foi acompanhada por uma diminuição de 17% na depuração plasmática do lorazepam.

olanzapina: o ácido valproico pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.

rufinamida: o ácido valproico pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de ácido valproico. Deve-se monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

contraceptivos orais esteroidais: a administração de uma dose única de etinilestradiol (50 mcg) e levonorgestrel (250 mcg) em 6 mulheres em tratamento com valproato (200 mg, duas vezes ao dia) por 2 meses, não revelou qualquer interação farmacocinética.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar DEPAKENE® (valproato de sódio) 50 mg/ml, xarope, em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz.

Prazo de validade: DEPAKENE® xarope se armazenado nas condições recomendadas, será válido por 30 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

**Características físicas e organolépticas**

O xarope de DEPAKENE® (valproato de sódio) apresenta-se como um líquido límpido, de coloração vermelho alaranjado a vermelho framboesa, com odor e sabor característico de cereja e livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Convulsões parciais complexas (CPC)**

Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.

A dose inicial recomendada na monoterapia, conversão para monoterapia ou dose a ser acrescentada no tratamento adjuvante é de 10 a 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada, a cada semana, de 5 a 10 mg/kg/dia, até que se consiga o controle das convulsões. Normalmente a resposta clínica ideal é atingida com doses diárias abaixo de 60 mg/kg/dia. Se não for atingida resposta clínica satisfatória, devem-se medir os níveis plasmáticos para se determinar se eles estão ou não dentro da variação terapêutica aceitável (50 a 100 mcg/ml).

Monoterapia (tratamento inicial)

O ácido valproico não foi estudado sistematicamente como tratamento inicial. A probabilidade de ocorrer trombocitopenia aumenta significativamente com concentração plasmática total de valproato acima de 110 mcg/ml em mulheres e 135 mcg/ml em homens. O benefício de melhor controle das convulsões com doses mais elevadas deve ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de reações adversas (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Trombocitopenia**”).

Conversão para monoterapia

A dose do medicamento antiepilepticos usado concomitantemente, comumente pode ser reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com ácido valproico, ou adiada em uma ou duas semanas se existir preocupação com a possibilidade de ocorrerem convulsões com a redução. A velocidade e a duração da retirada do medicamento antiepileptico concomitante pode ser altamente variável e os pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

Tratamento adjuvante

Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.

Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do divalproato sódico, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o valproato pode interagir com essas substâncias ou outros antiepilepticos comumente administrados, bem como com outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepilepticos concomitantes durante a fase inicial do tratamento (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

Convulsões do tipo ausência simples e complexa

A dose inicial recomendada é de 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, em 5 a 10 mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas ou até que o aparecimento de efeitos colaterais impeça outros aumentos. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.



Não foi estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentrações séricas e efeito terapêutico. Entretanto, as concentrações séricas terapêuticas do valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100 mcg/ml. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas (ver “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**”).

Na medida em que a dose do ácido valproico é titulada para cima, as concentrações sanguíneas do fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

Medicamentos antiepilepticos não devem ser descontinuados bruscamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para impedir convulsões maiores, pois existe grande possibilidade de desencadeamento de estado epiléptico com hipóxia contínua e risco à vida.

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de DEPAKENE® (valproato de sódio) 15 mg/kg/dia considerando a administração a cada 8 horas:

Peso(kg)	Dose total diária (mg)	Número de medidas de 5 ml de xarope		
		Primeira Dose do Dia (ex.: 7 horas)	Segunda Dose do Dia (ex.: 15 horas)	Terceira Dose do Dia (ex.: 23 horas)
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes

A terapia com ácido valproico deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia.

O tratamento somente deve ser iniciado se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes e o risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento. Preferencialmente, o divalproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível o uso da formulação de liberação prolongada deve ser preferível com o intuito de evitar altos picos de concentrações plasmáticas. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

Recomendações gerais de dosagem

Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes. A dosagem deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou líquidos e em pacientes com sonolência excessiva. A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica e na tolerabilidade (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

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

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato maior ou igual a 110 mcg/ml (mulheres) e 135 mcg/ml (homens) (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E**



PRECAUÇÕES – Trombocitopenia”). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Epilepsia

Com base em um ensaio placebo-controlado de terapia adjuvante para o tratamento de crises parciais complexas, o divalproato foi geralmente bem tolerado, sendo que a maioria dos eventos adversos foi considerada leve a moderada. A intolerância foi a principal razão para a descontinuação nos pacientes tratados com divalproato de sódio (6%), em relação aos pacientes tratados com placebo (1%). Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilepticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os eventos adversos são associados ao divalproato de sódio somente ou à combinação deste com outros medicamentos antiepilepticos.

Na Tabela 3 são apresentadas as reações adversas relatadas por ≥ 5 % dos pacientes tratados com divalproato de sódio como terapia adjuvante para crises parciais complexas, com incidência maior do que no grupo placebo.

Tabela 3
Eventos adversos reportados por ≥ 5% dos pacientes tratados com divalproato de sódio
durante o estudo controlado por placebo em Terapia adjuvante para crises parciais
complexas

Sistemas/Aparelhos/Tratos	Eventos	divalproato de sódio (%) (n=77)	Placebo (%) (n=70)
Gerais			
	Dor de cabeça	31	21
	Astenia	27	7
	Febre	6	4
Gastrointestinais			
	Náusea	48	14
	Vômito	27	7
	Dor abdominal	23	6
	Diarreia	13	6
	Anorexia	12	0
	Dispepsia	8	4
	Constipação	5	1
Neurológicas/Psiquiátricas			
	Sonolência	27	11
	Tremor	25	6
	Tontura	25	13
	Diplopia	16	9
	Ambliopia / Visão embaçada	12	9
	Ataxia	8	1
	Nistagmo	8	1
	Labilidade Emocional	6	4
	Alteração no pensamento	6	0



	Amnésia	5	1
Respiratórias			
	Síndrome gripal	12	9
	Infecção	12	6
	Bronquite	5	1
	Rinite	5	4
Outros			
	Alopecia	6	1
	Perda de Peso	6	0

A Tabela 4 lista os eventos adversos ocorridos durante o tratamento emergencial reportados por $\geq 5\%$ dos pacientes que ingeriram altas doses de divalproato de sódio, e para aqueles eventos adversos que ocorreram em maior proporção do que no grupo de baixa dose, em um estudo controlado de divalproato de sódio como monoterapia para crises parciais complexas.

Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilepticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao divalproato de sódio somente ou à combinação deste com outros medicamentos antiepilepticos.

Tabela 4

Eventos adversos reportados durante o estudo por $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com divalproato de sódio administrado como monoterápico em altas doses para crises parciais complexas¹

Sistemas/Aparelhos/Tratos	Eventos	Alta dose (%) (n=131)	Baixa dose (%) (n=134)
Gerais	Astenia	21	10
Gastrointestinais	Náusea	34	26
	Diarreia	23	19
	Vômito	23	15
	Dor abdominal	12	9
	Anorexia	11	4
	Dispepsia	11	10
Hematológicas	Trombocitopenia	24	1
	Equimose	5	4
Metabólicas/Nutricionais	Ganho de Peso	9	4
	Edema Periférico	8	3
Neurológicas/Psiquiátricas	Tremor	57	19
	Sonolência	30	18
	Tontura	18	13
	Insônia	15	9
	Nervosismo	11	7
	Amnesia	7	4
	Nistagmo	7	1



	Depressão	5	4
Respiratórias			
	Infecção	20	13
	Faringite	8	2
	Dispneia	5	1
Dermatológicas			
	Alopecia	24	13
Sensoriais			
	Ambliopia / Visão embarcada	8	4
	Tinido	7	1

¹ cefaleia foi o único evento adverso que ocorreu em ≥ 5% dos pacientes no grupo tratado com dose elevada e com incidência igual ou maior do que no grupo de dose baixa.

Os seguintes eventos adversos foram reportados por mais do que 1%, mas menos que 5% dos 358 pacientes tratados com divalproato de sódio nos estudos controlados para crises parciais complexas:

Gerais: dor nas costas, dor no peito e mal estar.

Cardiovasculares: taquicardia, hipertensão e palpitação.

Gastrointestinais: aumento do apetite, flatulência, hematêmese, eructação, pancreatite e abcesso periodontal.

Hematológicas: petequia.

Metabólicas/Nutricionais: AST e ALT aumentadas.

Musculoesqueléticas: mialgia, contração muscular, artralgia, cãibra na perna e miastenia.

Neurológicas/Psiquiátricas: ansiedade, confusão, alteração na marcha, parestesia, hipertonia, incoordenação, alteração nos sonhos e transtorno de personalidade.

Respiratórias: sinusite, tosse aumentada, pneumonia e epistaxe.

Dermatológicas: rash cutâneo, prurido e pele seca.

Sensoriais: alteração no paladar, na visão e audição, surdez e otite média.

Urogenitais: incontinência urinária, vaginite, dismenorreia, amenorreia e poliúria.

Outras Populações de Pacientes

Os eventos adversos que foram relatados com todas as formas de dosagem de valproato em estudos clínicos sobre o tratamento de epilepsia, ou em relatos espontâneos e de outras fontes, são listados a seguir:

Gastrointestinais: os efeitos colaterais mais frequentemente relatados no início do tratamento são náusea, vômito e indigestão. São efeitos usualmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarreia, dor abdominal e constipação e distúrbios gengivais (principalmente hiperplasia gengival) foram relatados. Tanto anorexia com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de peso também foram relatados. A administração de comprimidos revestidos de divalproato de sódio, de liberação entérica, pode resultar na redução dos eventos adversos gastrointestinais em alguns pacientes.

Obesidade foi relatada em raros casos durante a experiência pós-comercialização.

Neurológicas: foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento apenas com valproato; porém, esses são mais frequentes em pacientes recebendo terapias combinadas. A sedação geralmente diminui com a redução de outros medicamentos antiepilépticos administrados concomitantemente. Tremores (podem ser dose-relacionados), alucinações, ataxia, cefaleia, nistagmo, diplopia, asterixis, escotomas, disartria, tontura, confusão, hipoestesia, vertigem, incoordenação motora, comprometimento da memória, desordem cognitiva e parkinsonismo foram relatados com o uso do valproato. Raros casos de coma ocorreram em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital. Em raros casos, encefalopatia, com ou sem



febre desenvolveu-se logo após a introdução da monoterapia com valproato, sem evidência de disfunção hepática ou níveis plasmáticos altos inadequados. Embora a recuperação tenha sido descrita após a suspensão do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamonêmica, particularmente em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia subjacente (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Distúrbios do Ciclo da Ureia e Hiperamonemias e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato e Hiperamonemias**”).

Houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foram observados prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. Mais formações congênitas e transtornos de desenvolvimento também foram relatadas (ver “**5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES – Atrofia Cerebral/Cerebelar**”).

Dermatológicas: perda temporária de cabelo, distúrbios relacionados aos cabelos (como alterações de cor, anormalidades na textura e no crescimento dos cabelos), erupções cutâneas, fotossensibilidade, prurido generalizado, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Casos raros de necrólise epidérmica tóxica foram relatados, incluindo um caso fatal num lactente de seis meses de idade recebendo valproato e vários outros medicamentos concomitantes. Um caso adicional de necrólise epidérmica tóxica resultante em óbito foi relatado num paciente com 35 anos de idade com AIDS, recebendo vários medicamentos concomitantes e com histórico de múltiplas reações cutâneas a medicamento.

Reações cutâneas sérias foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Lamotrigina**”).

Alterações das unhas e leito ungueal foram relatadas durante a experiência pós-comercialização.

Psiquiátricas: observaram-se casos de instabilidade emocional, depressão, psicose, agressividade, hiperatividade psicomotora, hostilidade, agitação, distúrbio de atenção, comportamento anormal, desordem do aprendizado e deterioração do comportamento.

Musculoesqueléticas: fraqueza - foi verificado em estudos, relatos de diminuição de massa óssea, levando potencialmente a osteoporose e osteopenia, durante tratamento por longo período com medicações anticonvulsivantes, incluindo o valproato. Alguns estudos indicaram que o suplemento de cálcio e vitamina D pode ser benéfico a pacientes crônicos em terapia com valproato.

Hematológicas: trombocitopenia e inibição da fase secundária da agregação plaquetária (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Geral**” e “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Varfarina**”), que podem ser evidenciadas por alteração do tempo de sangramento, petéquias, hematomas, epistaxe e hemorragia. Linfocitose relativa, macrocítose, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, supressão da medula óssea, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose e porfiria aguda intermitente foram observadas.

Hepáticas: são frequentes pequenas elevações de transaminases (AST e ALT) e de DHL, que parecem estar relacionadas às doses. Ocasionalmente, os resultados de exames de laboratório incluem também aumentos de bilirrubina sérica e alterações de outras provas de função hepática. Tais resultados podem refletir hepatotoxicidade potencialmente grave (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatotoxicidade**”).

Endócrinas: menstruação irregular, amenorreia secundária, aumento das mamas, galactorreia e tumefação da glândula parótida.

Hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, padrão masculino de alopecia, e/ou aumento no nível de andrógenos). Testes anormais da função da tireoide, incluindo hipotireoidismo (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Geral**”). Existem raros relatos espontâneos de doença do ovário policístico. A relação causa e efeito não foi estabelecida.

Pancreáticas: foi relatada pancreatite aguda em pacientes recebendo valproato, incluindo raros casos fatais (ver “**5. Advertências e Precauções – Pancreatite**”).



Metabólicas: hiperamonemia (ver “**5. Advertências e Precauções – Hiperamonemia**”), hiponatremia e secreção de HAD alterada. Existem raros relatos de síndrome de Fanconi ocorrendo principalmente em crianças. Diminuição das concentrações de carnitina também foi observada, embora a relevância clínica deste achado seja desconhecida. Hiperglicinemia (elevada concentração plasmática de glicina) foi associada à evolução fatal em um paciente com hiperglicinemia não cetótica preexistente.

Urogenitais: enurese, insuficiência renal, nefrite tubulo-intersticial e infecção do trato urinário.

Sensoriais: perda auditiva, irreversível ou reversível, foi relatada; no entanto, a relação causa e efeito não foi determinada. Otalgia também foi relatada.

Neoplásicas benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos): Síndrome mielodisplásica.

Respiratórias, torácicas e mediastinais: Efusão pleural.

Outras: reação alérgica, anafilaxia, edema de extremidades, lupus eritematoso, rhabdomiólise, deficiência de biotina/biotinidase, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, otite média, bradicardia, vasculite cutânea, febre e hipotermia.

Mania

Apesar da segurança e eficácia do ácido valproico não terem sido avaliadas no tratamento de episódios maníacos associados com distúrbio bipolar, os seguintes eventos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos.

Gerais: calafrios, dor na nuca e rigidez do pescoço.

Cardiovasculares: hipotensão, hipotensão postural e vasodilatação.

Gastrointestinais: incontinência fecal, gastroenterite e glossite.

Musculoesqueléticas: artrose.

Neurológicas: agitação, reação catatônica, hipocinesia, reflexo aumentado, discinesia tardia e vertigem.

Dermatológicas: furunculose, erupções maculopapulares e seborreia.

Sensoriais: conjuntivite, olho ressecado e dor ocular.

Urogenitais: disúria.

Enxaqueca

Apesar da segurança e eficácia do ácido valproico não terem sido avaliadas na profilaxia de enxaqueca, os seguintes eventos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos.

Gerais: edema facial.

Gastrointestinais: boca seca, estomatite.

Urogenitais: cistite, metrorragia e hemorragia vaginal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

Notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos a todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da vigilância sanitária.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE



Doses de valproato acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes tem se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/ml.

A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® podem resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.

Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada à proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário.

O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato, deve ser usada com cautela.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0315

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572

Fabricado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro – RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo – SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

(BU 06)

Abbott Center
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.**

Esta bulha foi aprovada pela Anvisa em 07/05/2015.





Histórico de alterações do texto de bula – DEPAKENE®

Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Dados da Submissão Eletrônica			Data do expediente	Número do Assunto	Data de aprovação da petição	Dados de bula			Versões (V/P/VPS)	Apresentações relacionadas
			Data do expediente	Número do Assunto	Data de aprovação da petição				Itens de bula	Itens de bula	Itens de bula		
07/05/2015	Versão atual	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---				<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4. CONTRAINDICAÇÕES ▪ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ▪ 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ▪ 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. ▪ 9. REAÇÕES ADVERSAS <p>Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.</p>			250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML	
01/07/2014	0517952/14-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---				<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ▪ 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ▪ 9. REAÇÕES ADVERSAS ▪ 10. SUPERDOSE 			250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML	
22/08/2013	0700583/13-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação	---	---	---				<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 			250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD	



	de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		■ 4. CONTRAINDIKAÇÕES ■ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
03/06/2013	0435738/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	---	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML