

Abbott laboratórios do Brasil Ltda.

Rua Michigan 735, Brooklin

Tel: 55 11 5536 7000

São Paulo - SP

Fax: 55 11 5536 7126

CEP: 04566-905



MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL

Depacon®
(valproato de sódio)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Solução injetável

100mg/ml

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

Solução injetável de 100 mg/ml: embalagem com 10 frascos-ampola de 5 ml cada - dose única.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS.****COMPOSIÇÃO**

Cada ml contém:

valproato de sódio (equivalente a 100 mg de ácido valproico).....115,25 mg
excipientes: edetato dissódico, água para injetáveis, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

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

DEPACON® (valproato de sódio) é uma alternativa intravenosa para pacientes que estejam temporariamente impossibilitados de receber medicamentos com valproato por via oral.

DEPACON® 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.

DEPACON® 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 multicêntrico, placebo-controlado, empregado como terapia adjuvante, 144 pacientes que apresentaram 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 antiepilepticas originais, divalproato de sódio ou placebo.

Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos para 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.

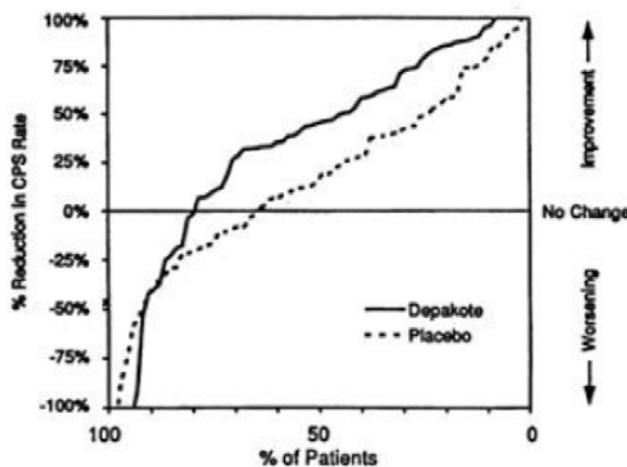


Figura 1

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) apresentassem 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 sucedidas 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 não sofreram alteração ou sofreram uma redução de taxas de epilepsia parcial complexa, em comparação com 54% dos pacientes que receberam doses mais baixas de divalproato de sódio.

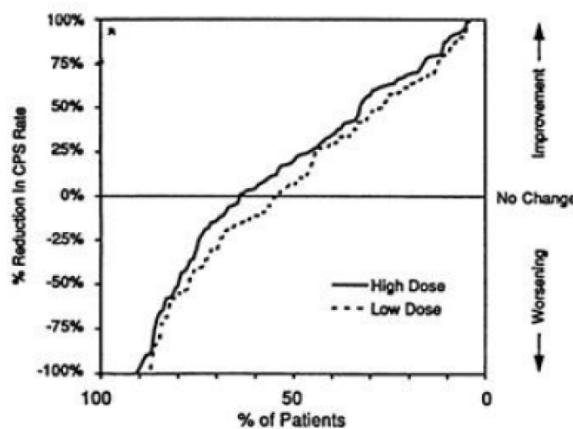


Figura 2



O valproato de sódio injetável foi geralmente bem tolerado em ensaios clínicos envolvendo 111 homens adultos sadios e 352 pacientes epilépticos submetidos a doses de 125 a 6000mg (dose total diária).

Um total de 2% dos pacientes descontinuaram o tratamento com valproato de sódio injetável devido a reações adversas.

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 aparece no sangue como íon valproato. O mecanismo pelo qual o valproato exerce seu efeito terapêutico não está estabelecido, mas sua atividade na epilepsia parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade: para doses equivalentes de produtos de valproato intravenoso (I.V.) e valproato oral são esperados resultados equivalentes de $C_{máx}$ e C_{min} e uma exposição sistêmica total ao íon valproato. Entretanto, a taxa de absorção do íon valproato pode variar com a formulação usada. Essas diferenças passam a ter menor relevância clínica quando se atinge o estado de equilíbrio em condições de uso crônico no tratamento da epilepsia.

A administração de comprimidos de divalproato de sódio e valproato I.V. (administrado por infusão em 1 hora), 250 mg a cada 6 horas, por 4 dias, a 18 voluntários masculinos e sadios, resultou em equivalentes ASC, $C_{máx}$ e C_{min} no estado de equilíbrio, da mesma forma como após a primeira dose. O $T_{máx}$ após valproato de sódio I.V. ocorre ao final de 1 hora de infusão, enquanto o $T_{máx}$ após dose oral de divalproato de sódio ocorre em aproximadamente 4 horas. Devido à cinética do valproato não ligado ser linear, a bioequivalência do valproato de sódio e do divalproato de sódio até a dose máxima recomendada de 60 mg/kg/dia pode ser assumida. A ASC e o $C_{máx}$ após a administração de 500 mg de valproato I.V. como dose única em infusão por uma hora e dose única de 500 mg de ácido valproico xarope a 17 voluntários masculinos sadios também foi equivalente. Pacientes mantidos com doses de 750 mg a 4250 mg diárias (em doses divididas a cada 6 horas) de ácido valproico sob a forma de divalproato de sódio isolado ($n=24$) ou com outro antiepileptico [carbamazepina ($n=15$), fenitoína ($n=11$) ou fenobarbital ($n=1$)] mostraram níveis plasmáticos comparáveis para ácido valproico quando se mudou de divalproato de sódio oral para valproato I.V. (infusão de 1 hora).

Distribuição:

Ligaçao às proteínas: a ligação do valproato às proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta em 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 cérebro-espinal aproximam-se das concentrações de valproato não ligado às proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).



Metabolismo: o valproato é metabolizado quase que totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos em regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como um conjugado glicuronídeo. A beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, correspondendo tipicamente a 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 na urina de forma inalterada. 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 da droga não ligada é linear.

Eliminação: as médias 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.

A média do tempo de meia-vida para monoterapia com valproato após 60 minutos de uma infusão intravenosa de 1000 mg foi de aproximadamente 16 ± 3 horas. Isto se aplica primariamente a pacientes que não estejam recebendo medicamentos que afetem o sistema de metabolização enzimática. Por exemplo, pacientes recebendo medicamentos antiepilepticos induktores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) irão depurar o valproato mais rapidamente. Devido a estas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilepticos deverá ser intensificada sempre que fármacos antiepilepticos concomitantes forem introduzidos ou retirados.

Populações especiais

Neonatos: crianças nos dois primeiros meses de vida tem uma marcada diminuição na capacidade de eliminação de valproato, quando comparadas a crianças mais velhas e adultos. Isto é 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 plasmática). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças com menos de 10 dias variou entre 10 a 67 horas comparado a uma faixa de 7 a 13 horas em crianças com mais de dois meses.

Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos de idade) 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 de idade) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparados a 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 existem diferenças na depuração em relação à área de superfície corporal ajustada entre homens e mulheres (4,8 ± 0,17 e 4,7 ± 0,07 L/h/1,73 m², respectivamente).

Etnia: os efeitos de diferentes raças na cinética de valproato não foram estudados.

Doenças hepáticas: ver “**4. CONTRAINDIÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatotoxicidade**”. Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação do 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, em comparação com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida do valproato foi aumentada de 12 a 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas ao decréscimo das concentrações de albumina e a grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). Consequentemente, 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 tem sido relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina menor que 10 ml/min); 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 contribuidor é a concentração não linear de valproato ligado à proteína, o que afeta a depuração da substância. Então, a monitoração do valproato sérico total não pode fornecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato.

Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas plasmáticas de ligação, 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. Doses equivalentes de valproato de sódio e divalproato de sódio resultam em níveis plasmáticos equivalentes do íon valproato (ver “**3. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS**”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

- Conhecida hipersensibilidade ao divalproato de sódio ou aos demais componentes da fórmula do produto;
- Doença 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;
- Conhecido distúrbio do ciclo da ureia (DCU); □
- Doença do sangue conhecida como porfiria;

DEPACON® (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 DEPACON® (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 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 valproato 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 relacioanadas 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 refrataria (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, 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 antiepiléptico 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 antiepilépticos 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 antiepilépticos 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 de ácido valproico a níveis subterapêuticos, resultando em perda de controle das crises. Os níveis séricos de ácido valproico 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 ácido valproico 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.

Crises pós-traumáticas: um estudo foi conduzido para avaliar os efeitos de valproato IV na prevenção de crises pós-traumáticas em pacientes com traumatismo craniano agudo. Os pacientes foram escolhidos aleatoriamente para receber valproato IV por uma semana (seguido de tratamento com oral com valproato por 1 ou 6 meses aleatoriamente) ou fenitoína IV administrada por 1 semana (seguido de tratamento placebo), Nesse estudo a incidência de morte foi maior em dois grupos onde foi administrado o tratamento com valproato quando comparado com a proporção do grupo tratado com fenitoína IV (13% vs 8,5%, respectivamente). Muitos desses pacientes estavam em estado crítico com lesões múltiplas e/ou graves, e a avaliação das causas das mortes não indicaram relação causal com o medicamento. Ademais, na ausência de uma análise do grupo controle placebo durante a primeira semana da terapia intravenosa, não é possível determinar se a proporção da mortalidade em pacientes tratados com valproato foi maior ou menor que o esperado que no grupo não tratado com valproato ou se a proporção observada nos pacientes tratados com fenitoína IV foi menos que o esperado. No entanto, até que haja maiores informações, é prudente não usar valproato de sódio em pacientes com traumatismo craniano agudo para a profilaxia de crises pós-traumáticas.



Disfunção hepática: ver “**4. CONTRAINDIÇÕES**” 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. CONTRAINDIÇÕES**” 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 presente, 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. CONTRAINDIÇÕES**” 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. Monitoração e avaliação clínica devem incluir 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 hepatorrenal, 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 141mg de hidróxido de sódio por dose. Esta informação deve ser considerada por pacientes com um controle do sódio.

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 com valproato de uso oral 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. A segurança de valproato de sódio injetável não foi estudada em crianças com idade inferior a dois anos. 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. Não foram identificados problemas de segurança nos 24 pacientes com a idade entre 2 e 17 anos, submetidos ao tratamento com valproato de sódio injetável nos estudos clínicos.

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 valproato de sódio 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 valproato 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 valproato de sódio 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 a 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 exista 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 urogenital, 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 exista 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 de 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 de sódio 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 hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação, hipercinesia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães utilizaram valproato de sódio 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 valproato 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 da droga.

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 induktors 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 valpróico, 3-OH-ácido valpróico, e 3-ceto ácido valpróico 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 valpróico 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 valpróico devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de ácido valpróico 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.

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. A monitoração dos níveis de amitriptilina deve ser considerada 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 valpróico 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.

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

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 co-administração 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

Consevar DEPACON® (valproato de sódio) em temperatura ambiente (15-30°C).

Se armazenado nas condições indicadas, este medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses.

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.

Após preparo, manter em temperatura ambiente de 15 a 30°C por 24 horas.

Características físicas e organolépticas

DEPACON® é apresentado na forma de uma solução límpida e incolor sem a presença de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DEPACON® (valproato de sódio) é indicado somente para uso intravenoso.

Medicamentos para uso parenteral devem ser inspecionados visualmente antes da administração, para substâncias particuladas ou alterações de coloração, sempre que a solução e o frasco permitirem.

DEPACON® deve ser diluído em 50 ml das seguintes soluções compatíveis: dextrose 5%, cloreto de sódio 0,9%, Ringer lactato.

A concentração do medicamento preparado equivale a 100 mg de ácido valproico por ml e o volume final do medicamento preparado é 55 ml.

Orientações gerais para administração: DEPACON® deve ser administrado através de infusão em 60 minutos (não mais do que 20 mg/min) com a mesma frequência das formulações orais; entretanto, a monitoração das concentrações plasmáticas e ajustes de doses podem ser necessários. A rápida infusão de valproato de sódio injetável está relacionada a um aumento na incidência de reações adversas. Tempos de infusão menores que 60 minutos ou razões de infusão maiores que 20 mg/min não foram estudadas em pacientes com epilepsia.

Deve ser diluído com no mínimo 50 ml de diluente compatível. Qualquer porção não utilizada do frasco deve ser descartada.

Posologia



DEPACON® é indicado como monoterapia e tratamento adjuvante de crises parciais complexas em adultos e pacientes pediátricos maiores de dez anos e em crises tipo ausência simples e complexa. O uso de valproato de sódio injetável por mais de 14 dias não foi avaliado; portanto, os pacientes devem mudar para apresentações orais de valproato assim que seja clinicamente possível.

Tratamento inicial com valproato

As seguintes recomendações de dosagens foram obtidas a partir de estudos utilizando divalproato de sódio oral.

Crises parciais complexas (CPC)

Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.

Normalmente, a resposta clínica ideal é atingida com doses diárias abaixo de 60 mg/kg/dia. 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 em 5 a 10 mg/kg/semana, até que se obtenha o controle das convulsões. Se não for atingida resposta clínica satisfatória, deve-se medir os níveis plasmáticos para se determinar se eles estão ou não dentro da variação terapêutica aceitável (50 a 100 mcg/ml). A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia, não havendo dados referentes à segurança do uso de doses acima desse limite.

Monoterapia (tratamento inicial)

O valproato de sódio 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 crises com doses mais elevadas deve ser avaliado em relação à possibilidade de maior incidência de reações adversas.

Conversão para monoterapia

A dose do medicamento antiepileptico usado concomitantemente, comumente pode ser reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com valproato de sódio, 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 crises.

Tratamento adjuvante

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

Em um estudo de tratamento adjuvante de crises parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo carbamazepina ou 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 (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”), recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepilepticos concomitantes durante a fase inicial do tratamento.

Crises 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 crise tipo ausência devem variar de 50 a 100 mcg/ml. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas.

Como a dose do valproato de sódio 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.

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

A terapia com valproato de sódico 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 valproato 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.

Substituição de terapia

Quando se substituir tratamentos orais com valproato por valproato de sódio injetável, a dose diária total deve ser equivalente à dose diária total da medicação com valproato oral e deve ser administrada através de infusão em 60 minutos (não mais do que 20 mg/min) com a mesma frequência das formulações orais; entretanto, o monitoramento das concentrações plasmáticas e ajustes de doses podem ser necessários. Pacientes recebendo doses próximas às doses máximas recomendadas (60 mg/kg/dia), particularmente aqueles que não estejam recebendo medicamentos induidores de enzimas devem ser monitorados mais atentamente. Se a dose total diária exceder a 250 mg, ela deve ser administrada em doses divididas. No entanto, a equivalência mostrada entre valproato de sódio injetável e produtos orais de valproato (divalproato de sódio) no estado de equilíbrio foi somente avaliada em regimes de intervalos de 6 horas. Portanto, não se sabe se os níveis de valproato de sódio injetável administrado menos frequentemente (duas ou três vezes por dia) caem abaixo dos obtidos com as formulações orais de valproato, dados da mesma forma. Por essa razão, quando o valproato de sódio injetável for administrado duas ou três vezes ao dia, pode ser necessária o monitoramento cuidadoso dos níveis plasmáticos.

Recomendações gerais

Pacientes idosos: devido ao decréscimo da eliminação do valproato livre e de uma possível maior sensibilidade à sonolência, a dose inicial deve ser reduzida. A dose deve ser aumentada mais lentamente com monitoramento regular da ingestão nutricional e de líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. A redução da dosagem ou descontinuação do medicamento deve ser considerada em pacientes com ingestão de alimentos e líquidos reduzidos e em pacientes com sonolência excessiva. A dose terapêutica final deve ser atingida baseada na tolerabilidade e resposta clínica (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos resultantes do uso de DEPACON® incluem todos aqueles associados ao uso da forma oral de valproato. A seguir, há relatos específicos do uso de valproato de sódio injetável. Valproato de sódio injetável foi geralmente bem tolerado em ensaios clínicos envolvendo 111 homens adultos sadios e 352 pacientes epilépticos submetidos a doses de 125 a 6000mg (dose total diária).



Um total de 2% dos pacientes descontinuou o tratamento com valproato de sódio injetável devido a reações adversas. Os eventos adversos mais comuns que levaram à descontinuação do tratamento foram dois casos de náusea/vômito e amilase elevada. Outros efeitos adversos que levaram à descontinuação foram: alucinação, pneumonia, cefaleia, reação no local de injeção e modo de andar anormal. Vertigem e dor no local de injeção foram observados mais frequentemente a uma taxa de infusão de 100 mg/min do que em taxas de até 33 mg/min. Em uma taxa de 200 mg/min, vertigem e alteração de paladar ocorreram mais frequentemente do que em uma taxa de 100 mg/min. A taxa de infusão máxima estudada foi de 200 mg/min.

Os efeitos adversos reportados por pelo menos 0,5% dos indivíduos/pacientes nos ensaios clínicos com valproato de sódio injetável estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3

Eventos adversos relatados durante estudos com valproato de sódio injetável

Sistema orgânico/evento	n=463
Gerais	
Dor no peito	1,7%
Cefaleia	4,3%
Inflamação no local da injeção	0,6%
Dor no local da injeção	2,6%
Reação no local da injeção	2,4%
Dor (inespecífica)	1,3%
Cardiovasculares	
Vasodilatação	0,9%
Dermatológicos	
Sudorese	0,9%
Gastrointestinais	
Dor abdominal	1,1%
Diarreia	0,9%
Náusea	3,2%
Vômito	1,3%
Neurológicas	
Vertigem	5,2%
Euforia	0,9%
Hipoestesia	0,6%
Nervosismo	0,9%
Parestesia	0,9%
Sonolência	1,7%
Tremor	0,6%
Respiratórias	
Faringite	0,6%
Sensoriais	
Alteração de paladar	1,9%

Epilepsia

Crises parciais complexas

Com base em um ensaio placebo-controlado de terapia adjuvante para o tratamento de crises parciais complexas, o divalproato de sódio foi geralmente bem tolerado, sendo que a maioria dos eventos adversos foi considerado leve a moderado. 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%).



Na Tabela 4 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.

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 valproato de sódio somente ou à combinação de medicamentos.

Tabela 4
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 embacada	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			
	Alopécia	6	1
	Perda de Peso	6	0



A Tabela 5 lista os eventos adversos ocorridos durante o tratamento emergencial reportados por ≥ 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 5

Eventos adversos reportados durante o estudo por ≥ 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 embargada	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 de sódio; 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 dissociam-se 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, 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. Ocassionalmente, 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: hiperamônemia (ver “**5. Advertências e Precauções – Hiperamônemia**”), 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, 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 valproato de sódio 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 <http://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 foram relatadas; no entanto, pacientes se recuperaram de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/ml.

A presença de teor de sódio na formulação de DEPACON® pode resultar em hipernatremia quando administrada em dose acima do recomendado.

Em situações de superdosagem, a fração da droga não ligada a proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância.

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 pacientes com epilepsia.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0330

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

Fabricado por: Hospira, Inc.
McPherson – Estados Unidos

Importado e Embalado 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

(BU08)

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.
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/05/2015.





Histórico de alterações do texto de bula – DEPACON®

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação da petição	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/05/2015	Versão atual	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	<p>As bulas de DEPACON® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens:</p> <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>	VPS	100MG/ML SOL INJ CT 10 FA VD INC X 5ML
01/07/2014	0515723/14-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	<p>As bulas de DEPACON® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ▪ 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ▪ 9. REAÇÕES ADVERSAS ▪ 10. SUPERDOSE 	VPS	100MG/ML SOL INJ CT 10 FA VD INC X 5ML
22/08/2013	0700628/13-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto	---	---	---	---	<p>As bulas de DEPACON® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens:</p>	VPS	100MG/ML SOL INJ CT 10 FA VD INC X 5ML



		de Bula – RDC 60/12					■ 4. CONTRAINDIÇÕES ■ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		
03/06/2013	0435404/13-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	<p>As bulas de DEPACON® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 3. CONTRAINDIÇÕES ■ 4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ■ 8. REAÇÕES ADVERSAS <p>Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos seguintes tópicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 	VPS	100MG/ML SOL INJ CT 10 FA VD INC X 5ML
10/04/2013	0270458/13-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	1ª submissão no Bulário Eletrônico e alteração do farmacêutico responsável nos Dizeres Legais	VP/VPS	100MG/ML SOL INJ CT 10 FA VD INC X 5ML