Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

BULA PARA O PACIENTE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DEPAKENE®
valproato de sódio

APRESENTAÇÃO
DEPAKENE® (valproato de sódio) comprimido revestido de liberação entérica de 300 mg: embalagem com 25 comprimidos revestidos.
DEPAKENE® (valproato de sódio) comprimido revestido de liberação entérica de 500 mg: embalagem com 50 comprimidos revestidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de DEPAKENE® 300mg contém:
valproato de sódio ..... 300 mg
(equivalente a 260 mg de ácido valproico)
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 de DEPAKENE® 500mg contém:
valproato de sódio..... 576,20 mg
(equivalente a 500 mg de ácido valproico)
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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Epilepsia: DEPAKENE® é indicado, isoladamente ou em combinação a outros medicamentos, para o tratamento de pacientes (adultos e crianças acima de 10 anos) com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada quanto em associação com outros tipos de crises convulsivas, e no tratamento de quadros de ausência simples e complexa. Ausência simples é definida como breve perda dos sentidos ou perda de consciência, acompanhada por determinadas descargas epilépticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. Ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O valproato de sódio é a substância ativa do DEPAKENE® que é convertido a ácido valproico e este se dissocia em íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não é conhecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

O tratamento com DEPAKENE®, em alguns casos, pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se alcançar os efeitos benéficos. Seu médico dará a orientação no seu caso.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
DEPAKENE® é contraindicado para menores de 10 anos de idade.
DEPAKENE® é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao ácido valproico ou aos demais componentes da fórmula do produto;
- 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;
- Doença no fígado ou disfunção no fígado significativa;
- Distúrbios do ciclo da ureia (UCD);
- Doença do sangue conhecida como porfiria.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Gerais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na agregação das plaquetas, redução do número de plaquetas e anormalidade nos parâmetros de coagulação (ex. baixo fibrinogênio), recomenda-se realização de contagem de plaquetas no sangue e testes de coagulação pelo médico antes de iniciar o tratamento com o medicamento, de tempos em tempos e sempre antes de cirurgias. Na ocorrência de perda excessiva de sangue, alteração ou desordem na hemostasia (estancamento da hemorragia/coagulação), há indicação para redução de dosagem ou retirada da medicação. Uma vez que o valproato pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas de valproato e medicamentos de uso concomitante no sangue são recomendados durante a terapia inicial. O valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, podendo atrapalhar a interpretação correta dos resultados de exame de urina. Existem casos de testes da função da tireoide alterados associados ao valproato.
Há estudos “in vitro” que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV (citomegalovírus) 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.
O médico deve solicitar regularmente o exame de carga viral em pacientes HIV positivos que estejam recebendo valproato e deve fazer acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV (citomegalovírus) e que estejam recebendo valproato.
Os pacientes com deficiência subjacente de carnitina-palmitoil transferase (CPT) tipo II devem ser avisados do alto risco de lesão do tecido muscular durante o tratamento com valproato.

Hepatotoxicidade (toxicidade do fígado): casos de insuficiência do fígado (em alguns casos fatais) têm ocorrido em pacientes recebendo ácido valproico. Estes incidentes usualmente têm ocorrido durante os primeiros seis meses de tratamento. Toxicidade do fígado grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos como mal-estar, fraqueza, perda temporária e completa da sensibilidade e movimento, edema facial, perda do apetite e vômito. Em pacientes com epilepsia (doença cerebral caracterizada por episódios de convulsão), a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas. Testes de função do fígado deverão ser realizados antes do início da terapia e depois, com intervalos frequentes, especialmente durante os primeiros seis meses de tratamento. No entanto, os médicos não devem confiar totalmente no resultado dos exames, uma vez que estes exames podem não estar anormais em todos os casos, sendo, portanto fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos periódicos. Deve-se ter

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

muito cuidado quando ácido valproico for administrado em pacientes com história anterior de doença no fígado. Pacientes que estejam tomando muitos anticonvulsivantes, crianças (principalmente abaixo de 2 anos), pacientes com doenças metabólicas congênitas, aqueles com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem apresentar um risco maior de o medicamento afetar o fígado. Na suspeita de que o medicamento esteja prejudicando o fígado, ele deve ser suspenso pelo médico.
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.
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 divalproato 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 (inflamação do pâncreas): casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato. Alguns desses casos foram descritos com perda de sangue com rápida progressão dos sintomas iniciais para óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com ácido valproico/valproato de sódio. Pacientes e responsáveis devem estar cientes que dor abdominal, enjoo, vômito e/ou falta de apetite, podem ser sintomas de pancreatite. Na presença destes sintomas, o médico deve ser imediatamente procurado para uma avaliação.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU): foi relatada alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue, 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 da enzima 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 (alterações das funções do cérebro) inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
2) aqueles com vômitos cíclicos e perda temporária ou completa da sensibilidade e do movimento, episódios de irritabilidade extrema, falta de coordenação dos movimentos, baixos níveis de ureia sanguínea, intolerância 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 (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue) inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente.

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilépticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilépticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilépticos 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 antiepiléptico 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.
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 no sangue de ácido valproico a níveis sem efeito, 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.

Trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas no sangue): a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas aumentadas e diminuição no número de plaquetas no sangue) pode acontecer dependendo da dose do medicamento. 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 "**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?"** e **"4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hepatotoxicidade"**.

Hiperamonemia (aumento da amônia no sangue): foi relatado o excesso de amônia em associação com a terapia com valproato e pode estar presente mesmo com testes de função do fígado normais. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamônica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue) inexplicável, perda temporária ou completa da sensibilidade e do movimento, vômito e mudanças no status mental durante o tratamento com DEPAKENE® devem ser tratados imediatamente, e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam queda de temperatura do corpo abaixo do normal. Se os níveis de amônia estiverem aumentados, o tratamento deve ser suspenso pelo médico.
O médico deve iniciar o tratamento com medidas apropriadas para a hiperamonemia e tais pacientes devem ser submetidos à pesquisa de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente. Elevações sem sintomas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma pelo médico. Se a elevação persistir, o tratamento deverá ser descontinuado pelo médico.

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Hiperamonemia e encefalopatia associadas ao uso concomitante de topiramato: a administração concomitante do topiramato e do ácido valproico foi associada com o aumento da amônia no sangue, com ou sem alterações das funções do cérebro, nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isoladamente. Os sintomas clínicos da encefalopatia hiperamonêmica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue), incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com perda temporária e completa da sensibilidade e movimento e vômito. Hipotermia (diminuição da temperatura corporal) também pode ser uma manifestação de hiperamonemia. Na maioria dos casos, os sintomas e os sinais diminuem com a descontinuação de uma ou outra droga. Não se sabe se a monoterapia com o topiramato pode estar associada com aumento de amônia no sangue.
Os pacientes com erros inatos do metabolismo ou com atividade mitocondrial do fígado reduzida podem apresentar risco aumentado de desenvolver aumento de amônia no sangue, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação do topiramato e do ácido valproico pode intensificar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis. Pacientes e responsáveis devem ser informados sobre os sinais e sintomas associados à encefalopatia hiperamonêmica, requerendo avaliação médica se esses sintomas ocorrerem.

Hipotermia (queda da temperatura central do corpo para menos de 35º C): tem sido relatada a hipotermia em associação com a terapia com valproato em conjunto com 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.
Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo sonolência, 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 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 corpo. Outras manifestações associadas podem incluir aumento dos gânglios, inflamação do fígado, anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades no sangue, coceira, inflamação nos rins, diminuição do volume de urina, síndrome hepatorrenal, dor nas articulações e fraqueza. 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 pelo médico 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 à hipersensibilidade de múltiplos órgãos indicaria que isso é possível.

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

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

Agravamento das convulsões: Assim como outras drogas antiepilépticas, alguns pacientes ao invés de apresentar uma melhora no quadro convulsivo, podem apresentar uma piora reversível da frequência e severidade do quadro convulsivo (incluindo o estado epiléptico) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, aconselha-se consultar o seu médico imediatamente.

Carcinogênese: o significado de achados carcinogênicos para humanos não é conhecido até o momento.

Mutagênese: 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: 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 (12%) tinham mais de 65 anos. Uma alta porcentagem relatou lesão acidental, 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 preexistentes e uso de medicamentos concomitantes nestes pacientes.
Um estudo de pacientes idosos com demência evidenciou a presença de sonolência e interrupção do tratamento devida à sonolência. Recomenda-se a redução da dose inicial nesses pacientes e a redução da dose ou interrupção do tratamento se o paciente apresentar sonolência excessiva.
Outro estudo mostrou que uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e, embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devido 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 concentração de 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.

Uso pediátrico: a experiência com o uso da medicação indicou que crianças menores de dois anos têm um risco aumentado de o medicamento prejudicar o fígado e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o ácido valproico deverá ser usado como único medicamento, com muito cuidado, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima dos dois anos de idade, a experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de toxicidade do fígado fatal diminui consideravelmente em grupos de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzima, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações alvo de ácido

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

valproico não ligado e total. 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 considerar os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas.

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: estudos demonstraram que 10,73% das crianças filhas de mulheres epilépticas expostas a monoterapia com valproato durante a gravidez sofreram com más formações congênitas. Esse risco de más formações é maior que na população em geral, sendo que 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 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).

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

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

- Se as 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 concentrações 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 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 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 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

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

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: uma vez que este medicamento pode produzir depressão do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias que apresentam o mesmo efeito (por exemplo, álcool), os pacientes não devem se ocupar de tarefas de risco, como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, até que se tenha certeza de que estes pacientes não ficam sonolentos com o uso do medicamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Caso esteja tomando alguns dos medicamentos a seguir, informe seu médico antes de iniciar o uso de DEPAKENE®. Ele dará a melhor orientação sobre como proceder.

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato
Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas do fígado, particularmente aqueles que elevam os níveis de glucuroniltransferase (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital ou primidona podem duplicar a depuração de valproato. Portanto, pacientes tratados com terapia única geralmente terão concentrações maiores do medicamento no sangue do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos anticonvulsionantes.
Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como, por exemplo, os antidepressivos (ex. fluoxetina e paroxetina), deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato.
Devido a estas alterações na depuração de valproato, a sua monitorização e as concentrações de medicamentos concomitantes deverão ser aumentadas sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados.

A lista seguinte oferece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos ou usados, sobre a farmacocinética do valproato. A lista não é completa, uma vez que novas interações estão sendo continuamente relatadas.

Medicamentos com um importante potencial de interação
ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas com valproato a pacientes pediátricos revelou um decréscimo na ligação a proteínas e uma inibição do metabolismo do valproato. Cuidados devem ser observados se valproato e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.
antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significante na concentração no sangue de ácido valproico foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ertapenem, imipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As concentrações no sangue de ácido valproico devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica.
felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de felbamato com valproato em pacientes com epilepsia revelou um aumento no pico de concentração média de valproato comparado com a administração isolada de valproato. Uma diminuição na dosagem de valproato pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.
rifampicina: ajustes da dose de valproato podem ser necessários quando for administrado com rifampicina.
inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir, ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

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

Medicamentos sem interação ou com interação sem relevância clínica
antiácidos: um estudo envolvendo a coadministração de valproato com antiácidos comumente administrados (ex. hidróxido de alumínio e bicarbonato de sódio) não revelou nenhum efeito sobre a absorção do valproato.
clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo valproato revelou um aumento de 15% nos níveis plasmáticos do valproato.
haloperidol: um estudo envolvendo a administração de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo valproato não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de valproato.
cimetidina e ranitidina: não afetam a depuração de valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos
A lista seguinte oferece informações sobre a potencial influência de valproato sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. A lista não está completa, uma vez que novas interações estão sendo continuamente relatadas.

Medicamentos com um importante potencial de interação
amitriptilina/nortriptilina: o uso concomitante de valproato com amitriptilina tem sido raramente associado com toxicidade. Monitorização dos níveis de amitriptilina devem ser considerados para pacientes que fazem o uso concomitante de valproato com amitriptilina. Deve-se considerar a redução de dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.
carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): os níveis séricos de CBZ diminuíram enquanto que os de CBZ-E aumentaram em coadministração de valproato e CBZ para pacientes epilépticos.
clonazepam: o uso concomitante de valproato e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crise.
diazepam: a coadministração de valproato aumenta a fração livre do diazepam. A depuração plasmática e o volume de distribuição para o diazepam livre foram reduzidos em torno de 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. Pacientes recebendo valproato e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorizados para alterações das concentrações no sangue de ambos os medicamentos.
lamotrigina: a dose de lamotrigina deverá ser reduzida quando administrada em conjunto com valproato. Reações de pele graves (como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com a administração 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. Há evidências de depressão grave do sistema nervoso central, com ou sem elevações significativas das concentrações séricas de barbiturato ou de valproato. Todos os pacientes recebendo terapia concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbituratos deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida quando necessário.
fenitoína: o valproato desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. Em pacientes com epilepsia, tem ocorrido relatos de desencadeamento de crises

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

com a combinação de valproato e fenitoína. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.
Os níveis dos metabólitos 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.
propofol: pode ocorrer interação clinicamente significante entre valproato e propofol, levando a aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando concomitantemente ao valproato, a dose de propofol deve ser reduzida.
nimodipino: tratamento concomitante de nimodipino com ácido valproico pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.
tolbutamida: a partir de experimentos, a fração não ligada de tolbutamida aumentou quando adicionada a amostras de plasma de pacientes tratados com valproato. A relevância clínica deste deslocamento é desconhecida.
topiramato e acetazolamida: administração concomitante de ácido valproico e topiramato ou acetazolamida foi associada a hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonemíaca. 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 início relatado de hipotermia.
varfarina: em um estudo, o valproato aumentou a fração não ligada de varfarina. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes de coagulação deverão ser realizados se o tratamento com ácido valproico for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.
zidovudina: em 6 pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu após a administração de valproato; a meia-vida da zidovudina não foi afetada.
quetiapina: a coadministração de valproato e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia (redução no número de neutrófilos no sangue) ou leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue).

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica
paracetamol: o valproato não exerceu nenhum efeito sobre os parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando foi administrado concomitantemente em pacientes epilépticos.
clozapina: em pacientes psicóticos não foram observadas interações quando as duas drogas foram administradas concomitantemente.
lítio: a coadministração de valproato e carbonato de lítio não apresentou efeitos na farmacocinética em estado de equilíbrio do lítio.
lorazepam: a administração concomitante de valproato e lorazepam foi seguida de uma diminuição na depuração plasmática de 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 dose única por dois meses de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) para seis mulheres em terapia com valproato (200 mg duas vezes ao dia) por dois meses não revelou qualquer interação farmacocinética.

Não ingerir DEPAKENE® com bebidas alcoólicas.

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15-30ºC). Proteger da luz e umidade.
Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade impresso na embalagem externa.

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
DEPAKENE® 300 mg: comprimido revestido com aspecto redondo, liso convexo, de cor amarela e odor característico.
DEPAKENE® 500 mg: comprimido revestido com aspecto ovalado, liso, de cor amarela e odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Os comprimidos de DEPAKENE® deverão ser engolidos inteiros, sem mastigar, para evitar irritação local da boca e garganta.

As doses mínima e máxima de valproato que podem ser administradas com segurança ao paciente são, respectivamente, 10-15 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia. Seu médico dará a orientação necessária para o seu tratamento.

Epilepsia
A dose inicial recomendada é de 10-15 mg/kg/dia (única exceção nas crises de ausência simples e complexas – 15mg/kg/dia) , devendo ser aumentada, pelo médico, de 5 a 10 mg/kg/semana até a obtenção da resposta clínica desejada, não ultrapassando a dose de 60 mg/kg/dia, administrados em doses diárias divididas (2 a 3 vezes ao dia) para alguns pacientes. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia (não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses superiores a essa).
Em caso de uso concomitante de medicamentos antiepilépticos (tanto durante conversão para monoterapia quanto durante tratamento adjuvante), as dosagens desses podem ser reduzidas pelo médico em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada no começo do tratamento com valproato de sódio ou atrasada por uma a duas semanas em casos em que exista a preocupação de ocorrência de crises com a redução. A velocidade e duração desta redução do medicamento antiepiléptico concomitante pode ser muito variável e os pacientes devem ser monitorados rigorosamente durante este período com relação a aumento da frequência das convulsões. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma dividida. Como o valproato pode interagir com estas ou com outros medicamentos anticonvulsivantes coadministrados, recomenda-se a realização de determinações periódicas da concentração plasmática destes medicamentos durante a fase inicial do tratamento. Não foi estabelecida uma boa correlação entre dose diária, concentração sérica e efeito terapêutico; no entanto, concentrações séricas terapêuticas de valproato para a maioria dos pacientes com epilepsia tem variado

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

entre 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações maiores ou menores. Seu médico dará a orientação necessária para o seu tratamento.

Interrupção do tratamento: Os anticonvulsivantes não devem ser descontinuados abruptamente nos pacientes para os quais estes fármacos são administrados para prevenir convulsões tipo grande mal, pois há grande possibilidade de precipitar um estado de mal epiléptico, com subsequente má oxigenação cerebral e risco de morte. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser prejudicial ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

Medicamentos antiepilépticos não deverão ser descontinuados abruptamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para prevenir crises mais graves, devido à alta possibilidade de desenvolvimento de estado epiléptico com falta de oxigênio e risco à vida.

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de DEPAKENE® 15 mg/kg/dia:

Peso (kg)	**Dose total diária (mg)**	**Número de comprimidos 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: em pacientes idosos a dose deve ser aumentada mais lentamente e com monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções da dose ou interrupção do tratamento com DEPAKENE® devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva e ingestão de alimento ou líquidos diminuídos. A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica.

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 redução do número de plaquetas no sangue) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de redução do número de plaquetas no sangue parece aumentar significativamente em

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

concentrações totais de valproato maior ou igual a 110 mcg/mL (mulheres) e 135 mcg/mL (homens). 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.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se você esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Entretanto, se estiver próximo do horário de tomar a próxima dose do medicamento, pule a dose esquecida.
Não tome duas cápsulas de uma única vez para compensar a dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Informar ao médico se durante o tratamento você sentir efeitos desagradáveis.

Epilepsia
Os dados descritos a seguir foram obtidos com a administração de comprimidos de divalproato de sódio. Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilépticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao valproato de sódio somente ou à combinação de medicamentos.
A seguir são apresentadas as reações adversas relatadas por 5% ou mais dos pacientes, com incidência maior que no grupo placebo, tratados com valproato como terapia adjuvante**:**
Gerais: dor de cabeça, fraqueza e febre.
Gastrointestinais: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, perda do apetite, indigestão e prisão de ventre.
Neurológicas/Psiquiátricas: sonolência, tremor, vertigem, visão dupla, olho vago/visão embaçada, dificuldade para caminhar, por problema de coordenação motora, movimento rápido e involuntário do globo ocular, labilidade emocional, alteração do pensamento e perda da memória.
Respiratórias: síndrome gripal, infecção, bronquite, e rinite.
Outros: perda de cabelo e perda de peso.

Os dados descritos a seguir são referentes aos eventos adversos que requerem tratamento emergencial reportados por 5% ou mais dos pacientes que ingeriram altas doses de divalproato de sódio e para aqueles eventos adversos que ocorreram em maior proporção no grupo de baixa dose, em um estudo controlado de divalproato de sódio como monoterapia para crises parciais complexas:
Gerais: fraqueza.
Gastrointestinais: náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, perda do apetite e indigestão.
Hematológicas: redução do número de plaquetas e mancha roxa.
Metabólicas/Nutricionais: ganho de peso e inchaço nos pés, pernas, abdome e braços.
Neurológicas/Psiquiátricas: tremor, sonolência, tontura, insônia, nervosismo, perda de memória, movimento rápido e involuntário do globo ocular e depressão.
Respiratórias: infecção, inflamação da faringe e falta de ar.
Dermatológicas: perda de cabelo.
Sensoriais: ambliopia/visão embaraçado e tinido.
Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilépticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao valproato de sódio somente ou à

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

combinação de medicamentos. Dor de cabeça foi o único evento adverso que ocorreu em 5% ou mais 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 de 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: aumento da frequência cardíaca, pressão alta e palpitação.
Gastrointestinais: aumento do apetite, flatulência, vômito com sangue, arroto, inflamação do pâncreas e infecção na gengiva e dente.
Hematológicas: manchas vermelhas não salientes da pele.
Metabólicas/Nutricionais: enzimas AST e ALT aumentadas.
Musculoesqueléticas: dor muscular, contração muscular, dor nas articulações, cãibra na perna e fraqueza muscular.
Neurológicas/Psiquiátricas: ansiedade, confusão, alteração na fala, alteração na marcha, sensações cutâneas sem estimulação, aumento na rigidez muscular, incoordenação, alteração nos sonhos e transtorno de personalidade.
Respiratórias: sinusite, tosse aumentada, pneumonia e sangramento nasal.
Dermatológicas: vermelhidão da pele, coceira e pele seca.
Sensoriais: alteração no paladar, na visão e audição, surdez e mediador de ouvido.
Urogenitais: incontinência urinária, inflamação dos tecidos da vagina, cólica menstrual, ausência de menstruação e aumento do volume urinário.

Outras populações de pacientes
Os eventos adversos que foram relatados com todas as formas de dosagem de valproato no tratamento de epilepsia nos estudos clínicos, relatos espontâneos e outras fontes são listados a seguir.

Gastrointestinais: os efeitos colaterais mais frequentemente relatados no início da terapia são náuseas, vômito e indigestão. São efeitos geralmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarreia, dor abdominal e prisão de ventre e problemas na gengiva (principalmente, o aumento da gengiva) foram relatadas. Tanto anorexia com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de peso foram relatados. A administração de comprimidos revestidos de divalproato de sódio, de liberação entérica, pode resultar na redução dos efeitos adversos gastrointestinais.
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, falta de coordenação dos movimentos, dor de cabeça, movimento rápido e involuntário do globo ocular, visão dupla, movimentos espasmódicos involuntários, visão prejudicada por pontos pretos ou brilhantes no campo de visão, dificuldade na articulação das palavras, tontura, confusão, diminuição ou ausência de sensibilidade em determinada região do organismo, incoordenação motora, comprometimento da memória, desordem cognitiva e desordens extrapiramidais incluindo 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 alterações das funções do cérebro decorrentes da má função do fígado, com ou sem febre desenvolveu-se logo após a introdução da monoterapia com valproato, sem evidência de disfunção do fígado ou níveis plasmáticos altos inadequados. Embora a recuperação tenha sido descrita após a suspensão do medicamento, houve casos fatais em pacientes com alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue, particularmente em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia subjacente.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Agravamento das convulsões também foi reportado em pacientes com epilepsia tratados com valproato em monoterapia. A exposição intrauterina ao valproato foi associada à atrofia cerebral com variados níveis/manifestações do comprometimento neurológico, incluindo retardo do desenvolvimento e prejuízo psicomotor. Más formações congênitas e transtornos de desenvolvimento também foram relatados.
Dermatológicas: perda temporária de cabelo, problemas relacionados aos cabelos (como alterações de cor, anormalidades na textura e no crescimento dos cabelos), erupções cutâneas, fotossensibilidade, coceira generalizada, 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 medicamentos. Reações de pele graves foram reportadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato.
Alterações das unhas e leito ungueal foram relatadas durante a experiência pós-comercialização.
Psiquiátricas: observaram-se casos de instabilidade afetiva, depressão, estado mental anormal, agressividade, hostilidade, hiperatividade e deterioração do comportamento.
Musculoesqueléticas: fraqueza - relatos de diminuição de massa óssea, levando potencialmente a osteoporose (diminuição da massa óssea) e osteopenia (diminuição da densidade óssea), 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: redução do número de plaquetas e inibição da fase secundária da agregação plaquetária podem ser refletidos em alteração do tempo de sangramento, pequeno ponto vermelho no corpo, hematomas, sangramento do nariz ou hemorragia abundante. Aumento no número dos linfócitos relativo, aumento do tamanho das hemácias, distúrbio na coagulação do sangue, diminuição de glóbulos brancos do sangue, aumento da concentração de eosinófilos no sangue, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, supressão da medula óssea, diminuição das células do sangue, anemia aplásica, agranulocitose e deficiência de enzimas no organismo intermitente foram notadas.
Hepáticas: são frequentes pequenas elevações das enzimas 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 do fígado. Tais resultados podem refletir hepatotoxicidade potencialmente grave.
Endócrinas: menstruação irregular, ausência de menstruação, aumento das mamas, secreção abundante de leite, tumefação da glândula parótida.
Hiperandrogenismo (crescimento exagerado de pêlos, acentuação dos caracteres sexuais masculinos, acne, padrão masculino de calvície, e/ou aumento no nível de andrógenos).
Testes anormais da função da tireoide, incluindo hipotireoidismo. Existem relatos espontâneos de ovário policístico. A relação causa e efeito ainda não foi estabelecida.
Pancreáticas: foi relatada inflamação do pâncreas aguda em pacientes recebendo valproato, incluindo raros casos fatais.
Metabólicas: aumento da amônia no sangue, transtorno dos sais presentes no sangue e secreção inapropriada de hormônio antidiurético. Existem raros relatos de síndrome de Fanconi ocorrendo principalmente em crianças. Elevada concentração plasmática de glicina foi associada à fatalidade em um paciente com elevação da concentração de glicina no sangue não cetótica preexistente. Diminuição das concentrações de carnitina também foi observada, embora a relevância clínica desse achado seja desconhecida. Resistência à insulina e dislipidemia foram reportadas na estrutura de experiências pós-comercialização.
Sensoriais: perda da audição, irreversível ou reversível, foi relatada; no entanto, a relação causa e efeito não foi determinada. Dor no ouvido também foi relatada.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Urogenitais: incontinência urinária, insuficiência renal, nefrite tubulo-intersticial e infecção do trato urinário.
Reprodutividade: Infertilidade masculina incluindo azoospermia, análise do sêmen anormal, diminuição da contagem de esperma, morfologia de espermatozóides anormal, aspermia e motilidade dos espermatozóides foram reportadas.
Neoplásicas benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos): Síndrome mielodisplásica (grupo de doenças do sangue).
Respiratórias, torácicas e mediastinais: acumulação excessiva de fluido na cavidade pleural.
Outras: reações alérgicas, reação alérgica grave, inchaço de extremidades, lúpus eritematoso, lesão do tecido muscular, deficiência de biotina/biotinidase, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, dor do ouvido, diminuição da frequencia cardíaca, vasculite cutânea, febre e temperatura corporal baixa.

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.

Informe ao seu médico, cirurgião dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não tomar doses superiores às recomendadas pelo médico ou pela bula. Doses muito altas podem causar distúrbio de consciência podendo chegar ao coma. Doses de valproato acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio do coração, pressão baixa e colapso/choque circulatório e coma profundo. Nesses casos, a pessoa deverá ser encaminhada imediatamente para cuidados médicos.
Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes tem se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/mL. Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada a 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 sistema nervoso central. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato, deve ser usada com cautela.
A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® pode resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. 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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

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

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

BU 10

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 25/11/2016.