Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905

T + 55 (11) 5536-7000

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Depakene®

(valproato de sódio)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

300mg e 500mg

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
DEPAKENE®
valproato de sódio

APRESENTAÇÕES
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 crepúsculo laca de alumínio, corante amarelo de quinolina laca de alumínio, 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 crepúsculo laca de alumínio e corante amarelo de quinolina laca de alumínio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
Epilepsia: DEPAKENE® (valproato de sódio) é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.
DEPAKENE® também é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.
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)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 continuaram a apresentar oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepiléticas originais, divalproato de sódio ou placebo.
Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos por um total de 16 semanas. A Tabela 1 descreve os achados.

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

Tratamento ADD-ON	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência Experimento
Divalproato de sódio	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5

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

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

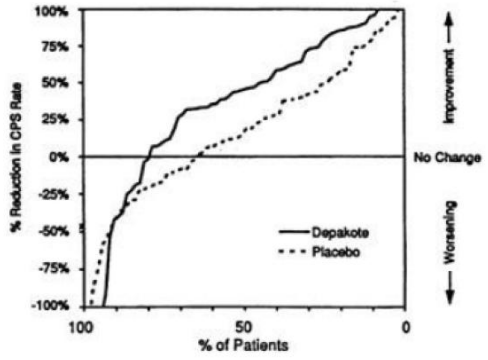


Figura 1

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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

1) apresentaram duas ou mais CPCs por quatro semanas, durante um período de oito a doze semanas de monoterapia com doses adequadas de anti-epiléticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona); e
2) pacientes que passaram por uma transição de duas semanas bem-sucedida para divalproato de sódio.
Os pacientes foram então submetidos à ingestão das doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepilética concomitante, por um período de 22 semanas. Porém, menos de 50% dos pacientes finalizaram os estudos. Nos pacientes convertidos à monoterapia com divalproato de sódio, a média total das concentrações de valproato durante a monoterapia foram de 71 e 123 mcg/mL para a dose baixa e dose alta, respectivamente. Tabela 2 apresenta os achados para todos os pacientes randomizados que passaram por pelo menos uma avaliação pós-randomização.

Tabela 2
Estudo Monoterápico
Incidência Média de CPC em 8 semanas

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

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

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

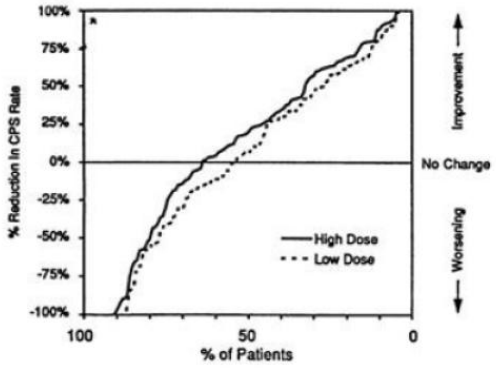


Figura 2

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 $\leq 75 \times 10^9$ plaquetas por litro. Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno da 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 ≥110 mcg/mL em mulheres ou ≥135 mcg/mL em homens.

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 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 ureia sanguínea.

Valproato é contraindicado durante a gravidez, a menos que não exista tratamento alternativo adequado.

Valprato é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar, a menos que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas.

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

O valproato de sódio é sal de sódio do ácido valproico e quimicamente designado como sódio 2-propilpentanoato. O valproato de sódio tem peso molecular é 166,2. Ele é um pó cristalino essencialmente branco, sem odor e deliquescente.

Farmacodinâmica

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

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade: doses orais equivalentes dos produtos DEPAKOTE® e DEPAKENE® cápsulas liberam quantidades equivalentes de íon valproato sistemicamente. Embora a taxa de absorção do íon valproato possa variar de acordo com a formulação administrada (líquida, sólida ou sprinkle), as condições de uso (jejum ou pós-prandial) e métodos de administração (isto é, se o conteúdo das cápsulas é espalhado nos alimentos ou se as cápsulas são ingeridas intactas), estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado em uso crônico no tratamento da epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos de valproato no $T_{máx}$ e $C_{máx}$ possam ser importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de dose única, o efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido (aumento em $T_{máx}$ de 4 para 8 horas) do que na absorção de cápsulas sprinkle (aumento em $T_{máx}$ de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrointestinal e a flutuação das concentrações plasmáticas

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia do valproato como anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos em modelos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não tem consequências conhecidas do ponto de vista clínico. Não é conhecido se as taxas de absorção influenciam a eficácia do valproato no tratamento da mania ou no tratamento da enxaqueca. A coadministração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formas farmacêuticas de divalproato de sódio e ácido valproico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia. No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização do estado clínico e concentração plasmática do valproato.

Distribuição:
Ligação às proteínas: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/mL para 18,5% com concentração de 130 mcg/mL. A ligação protéica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros medicamentos (por exemplo, ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida).

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

Transferência placentária
O valproato atravessa a barreira placentária em espécies animais e em humanos:
- Em espécies animais, o valproato atravessa a placenta, numa extensão similar como em humanos.
- Em humanos, várias publicações avaliaram a concentração de valproato no cordão umbilical de neonatos no parto. A concentração sérica de valproato no cordão umbilical, que é representativa da concentração sérica nos fetos, foi semelhante ou ligeiramente superior à das mães.

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

Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretada na urina. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m^2 e 11 L/1,73 m^2, respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m^2 e 92 L/1,73 m^2, respectivamente. A meia vida terminal média para a monoterapia com valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepilépticos indutores de

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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

Populações especiais
Neonatos: em recém-nascidos e crianças com até 2 meses de idade, a depuração do valproato está diminuída em comparação com os adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças abaixo de dez dias variou de 10 a 67 horas em comparação com uma variação de 7 a 13 horas em crianças maiores que dois meses.
Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, mL/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças e adolescentes têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.
Com base na literatura publicada, em pacientes pediátricos com idade inferior a 10 anos, a depuração sistêmica de valproato varia com a idade.
Em crianças de 2 a 10 anos, a depuração de valproato é 50% maior do que em adultos.
Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos.
Gênero: não há diferenças no clearance da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal ente homens e mulheres ($4,8 \pm 0,17$ e $4,7 \pm 0,07$ L/h/1,73m^2, respectivamente).
Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do valproato não foram estudados.
Doenças hepáticas: Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.
Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 mL/minuto). No entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa. Para mais orientações consultar o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a concentração não linear de valproato ligado à proteína, o qual afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/mL para 18,5% em 130 mcg/mL. Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.
Epilepsia: o intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100 mcg/mL de valproato total, embora alguns pacientes possam ser controlados com menores ou maiores concentrações plasmáticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

DEPAKENE® é contraindicado para menores de 10 anos de idade.
DEPAKENE® é contraindicado para uso por pacientes com:

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Testes laboratoriais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, 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. Antes de cirurgias eletivas, recomenda-se que os pacientes que estão recebendo valproato de sódio sejam monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação.

Recomendações: 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 valproato 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. O valproato de sódio 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 de sódio. 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 de sódio ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

A frequência de efeitos adversos (particularmente o aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia) podem ser dose-relativos. O benefício terapêutico que pode acompanhar as doses mais altas deve, portanto, ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de efeitos adversos.

Parece prudente não usar valproato de sódio em pacientes com traumatismo craniano agudo para profilaxia de convulsões pós-traumáticas até informações adicionais disponíveis.

Hepatotoxicidade/Disfunção hepática:

Condições de ocorrência: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo valproato de sódio. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando valproato de sódio for administrado em pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, pacientes com doenças metabólicas congênitas incluindo distúrbios mitocondriais, como deficiência de carnitina, distúrbios do ciclo da ureia, mutações

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

no gene POLG (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), 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 (controle da convulsão) 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.
Sinais sugestivos: 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.
Detecção: testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses, de terapia em pacientes de risco (consulte o item 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). 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. 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.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática cada 6 meses.

Pacientes com suspeita ou conhecida doença mitocondrial: insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.
Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado a encefalopatia inexplicável, epilepsia 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 de sódio. 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 de sódio. 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 de sódio deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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.
Qualquer um que leve em consideração a prescrição do valproato 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 e responsáveis 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: o uso concomitante de ácido valpróico com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado.

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 mcg/mL (mulheres) ou $\geq$ 135 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.

Uso em pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo:
Um estudo observacional retrospectivo de segurança pós-autorização (PASS) sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com valproato em monoterapia nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco naqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam em monoterapia. No entanto, outros estudos não sugerem um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento após exposição paterna ao valproato em monoterapia. Assim, as evidências disponíveis são inconsistentes e o papel causal do valproato não está estabelecido. (ver seção de Gravidez).

O paciente do sexo masculino deve ser orientado:

- Não doar esperma durante o tratamento e durante 3 meses após a interrupção do tratamento;
- Da necessidade de consultar o seu médico para discutir opções alternativas de tratamento, assim que planeia ter um filho e antes de interromper a contracepção;
- Que ele e a sua parceira devem contatar o seu médico para aconselhamento em caso de gravidez se ele tiver utilizado valproato nos 3 meses anteriores à concepção; e

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

- O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.

O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.

Há necessidade de revisões regulares por parte do médico para avaliar se o valproato continua a ser o tratamento mais adequado para o paciente e discutir alternativas de tratamento adequadas com o paciente. Isto é particularmente importante se o paciente do sexo masculino estiver planejando conceber um filho e, neste caso, antes de interromper a contracepção.

Apesar das limitações do estudo PASS, por precaução, o prescritor deve informar os doentes do sexo masculino deste risco potencial e considerar se o valproato continua a ser o tratamento mais adequado.

Os prescritores devem discutir com a paciente a necessidade de contracepção eficaz, inclusive para a parceira, durante o uso de valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento.

O responsável pela comercialização do medicamento fornece materiais educativos aos profissionais de saúde.
Um guia do paciente deve ser fornecido a todos os homens com potencial reprodutivo que usam valproato.

Hiperamonemia: foi relatada hiperamonemia em associação com a terapia com valproato de sódio 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. Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato de sódio 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.
Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato de sódio deve ser considerada.

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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

subitens Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato; Pacientes com risco de hipocarnitinemia e Hepatotoxicidade/Disfunção hepática).

Pacientes com risco de hipocarnitinemia:
A administração de valproato pode desencadear a ocorrência ou agravamento de hipocarnitinemia que pode resultar em hiperamonemia (que pode levar a encefalopatia hiperamonêmica). Outros sintomas como toxicidade hepática, hipoglicemia hipocetótica, miopatia incluindo cardiomiopatia, rabdomiólise e síndrome de Fanconi foram observados, principalmente em pacientes com fatores de risco para hipocarnitinemia ou hipocarnitinemia pré-existente. O valproato pode diminuir os níveis de carnitina no sangue e nos tecidos e, portanto, prejudicar o metabolismo mitocondrial, incluindo o ciclo mitocondrial da ureia. Pacientes com risco aumentado de hipocarnitinemia sintomática quando tratados com valproato incluem pacientes com distúrbios metabólicos, como distúrbios mitocondriais relacionados à carnitina (consulte também Advertências para pacientes com doença mitocondrial conhecida ou suspeita e distúrbios do ciclo da ureia e risco de hiperamonemia), deficiência na ingestão nutricional de carnitina, pacientes com menos de 10 anos de idade, uso concomitante de medicamentos conjugados com pivalato ou de outros antiepilépticos.
Os pacientes devem ser alertados para relatar imediatamente quaisquer sinais de hiperamonemia, como ataxia, alteração da consciência, vômitos, para investigação adicional. A suplementação de carnitina deve ser considerada quando forem observados sintomas de hipocarnitinemia.
Pacientes com deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida e corrigida para hipocarnitinemia devem ser tratados com valproato somente se os benefícios do tratamento com valproato superarem os riscos nesses pacientes e não houver alternativa terapêutica adequada. Nesses pacientes, deve ser implementado monitoramento rigoroso para recorrência de hipocarnitinemia.
Pacientes com deficiência de carnitina palmitoiltransferase (CPT) tipo II subjacente devem ser alertados sobre o maior risco de rabdomiólise ao tomar valproato. A suplementação de carnitina deve ser considerada nesses pacientes. (veja também os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 9. REAÇÕES ADVERSAS e 10. SUPERDOSE).

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: 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. 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 valproato de sódio pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis.

Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35ºC tem sido relatada em associação com a terapia com valproato de sódio 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. Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a análise dos níveis de amônia no sangue.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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.

Reações adversas cutâneas graves e Angioedema: reações adversas cutâneas graves (SCARs), também conhecida como síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), eritema multiforme e angioedema, foram relatadas em associação com o tratamento com ácido valproico / valproato. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto. Caso sejam observados sinais de SCAR ou angioedema, é necessária uma avaliação imediata e o tratamento deve ser interrompido se o diagnóstico de SCAR ou angioedema for confirmado.

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, os pacientes devem consultar o seu médico imediatamente.

Produtos contendo estrogênio: O valproato não reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais. (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)

Carcinogênese: Foram conduzidos estudos de dois anos de duração de carcinogenicidade em camundongos e ratos os quais receberam doses orais de valproato de 80 e 160 mg/kg/dia (que são as doses máximas toleradas nestas espécies, mas inferiores à dose máxima recomendada em humanos com base na área da superfície corporal). Foram observados fibrossarcomas em ratos machos e carcinoma hepatocelular e adenomas bronquíolo alveolares em camundongos machos em incidência ligeiramente superior do que os estudos controles simultâneos, mas comparáveis ao dados históricos de controle.

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, *sister-chromatide exchange*) em um estudo citogenético “in vivo” em ratos. O valproato não foi mutagênico em bactérias (teste de Ames) ou em células L5178Y de linfoma de camundongo no local da timidina quinase (ensaio de linfoma de rato) e não induziu atividade de reparo do DNA na cultura primária de hepatócitos de rato. Valproato não induziu aberrações cromossômicas na medula óssea de ratos ou efeitos letais dominantes em camundongos após administração oral. Na literatura, após exposição intraperitoneal ao valproato, foram relatados aumento da incidência de danos ao DNA e cromossomos (quebras de fita de DNA, aberrações cromossômicas ou micronúcleos) em roedores. No entanto, a relevância dos resultados obtidos com a via intraperitoneal como via de administração é desconhecida.
Foram observadas incidências estatisticamente mais altas de troca de cromátide irmã (SCE) em pacientes expostos ao valproato em comparação com indivíduos saudáveis não expostos ao valproato

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Entretanto, esses dados podem ter sido impactados por fatores de confusão. Dois estudos publicados examinando a frequência da SCE em pacientes epiléticos tratados com valproato versus pacientes epilépticos não tratados forneceram resultados contraditórios. O significado biológico desse aumento não é conhecido

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento: efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Em camundongos, ratos e coelhos, a exposição in utero ao valproato induziu a uma diminuição no peso fetal dose dependente, restrição do crescimento intrauterino e redução no comprimento da cabeça e nádega em comparação com animais não expostos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatadas em descendentes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição in utero a doses/exposições clinicamente relevantes de valproato. Em camundongos, mudanças comportamentais também foram observadas na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda in utero da primeira geração. A relevância dessas descobertas para humanos é desconhecida.

Alteração de fertilidade: em estudos de toxicidade sub-crônica/crônica anormalidade na espermatogênese ou degeneração/atrofia testicular e uma diminuição do peso dos testículos foram relatados em ratos e cães adultos após administração oral a partir de doses de 400 mg/kg/dia e 150 mg/kg/dia, respectivamente, e os níveis de doses em que não foram observados efeitos adversos relacionados a achados testiculares foram de 270 mg/kg/dia em ratos adultos e 90 mg/kg/dia em cães adultos. Em estudos de fertilidade em ratos, o valproato em doses de até 350 mg/kg/dia alterou o desempenho reprodutivo masculino.
Em ratos juvenis, a diminuição do peso dos testículos só foi observada em doses superiores ao máximo tolerado (de 240 mg/kg/dia por via intraperitoneal ou intravenosa) e sem nenhuma mudança histopatológica associada. Nenhum efeito foi observado sobre os órgãos reprodutivos masculinos em doses toleradas (até 90 mg/kg/dia). A relevância dos achados testiculares para a população pediátrica é desconhecida.

Efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatadas em filhotes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição in utero a doses / exposições de valproato clinicamente relevantes. Em ratos, mudanças comportamentais também foram observados na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda no útero da primeira geração. A relevância desses achados para os seres humanos é desconhecida. O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.

Amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato de sódio. A administração de valproato de sódio pode afetar a fertilidade em homens. Nos poucos casos em que o valproato foi trocado / descontinuado ou a dose diária reduzida, a diminuição em potencial de fertilidade masculina foi relatada como reversível na maioria, mas não em todos os casos, e concepções bem-sucedidas também foram observadas.

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 preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Sonolência em idosos: um estudo em pacientes idosos com demência revelou sonolência relacionada à droga e interrupção da sonolência. A dose inicial deve ser reduzida nesses pacientes e as reduções de dosagem ou a descontinuação devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva.
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 indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o valproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de valproato de sódio não ligado e total desejados. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de valproato de sódio. A interpretação das concentrações de valproato de sódio em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, valproato de sódio só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes. Este grupo mais antigo de pacientes deve ser monitorado de perto durante o tratamento com valproato de sódio para o desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliações clínicas regulares e monitoramento do teste da função hepática. 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/m^2. Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m^2.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o valproato de sódio tem um alto potencial teratogênico e crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico.
O médico deve assegurar que:

- as circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos;
- o potencial de gravidez seja avaliado para todas as pacientes do sexo feminino;
- a paciente entenda e reconheça os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino;
- a paciente entenda e reconheca o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas a valproato de sódio no útero. a paciente entenda a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade;
- a paciente seja aconselhada em relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com valproato de sódio;
- a paciente entendaa necessidade de revisões regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em epilepsia;

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

- a paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos;
- a paciente entenda os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato de sódio e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida;
- a paciente receba um guia do paciente.

Essas condições também devem ser avaliadas para mulheres que não são sexualmente ativas a não ser que o médico considere que existem razões convincentes que indiquem que não existe risco de gravidez.

Crianças e adolescentes do sexo feminino:

- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informá-lo assim que a paciente utilizando valproato de sódio fique menstruada pela primeira vez (menarca);
- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino;
- o médico responsável também deve informá-los sobre o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas ao valproato de sódio no útero.
- para essas pacientes, o médico especialista deve reavaliar anualmente a necessidade da terapia com valproato de sódio e considerar alternativas para o tratamento. Caso o valproato de sódio seja o único tratamento adequado, a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes e todas as outras medidas anteriormente descritas devem ser discutidas com a paciente e os pais/responsáveis. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes que a paciente esteja sexualmente ativa.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com DEPAKENE®.

Contracepção: mulheres em idade fértil que estejam utilizando valproato de sódio devem utilizar métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com o produto. Essas pacientes devem estar providas de informações completas quanto à prevenção a gravidez e devem ser orientadas quanto ao risco da não utilização de métodos contraceptivos efetivos. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão quanto a escolha do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e aderência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenorreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisão anual do tratamento: deve ser realizada preferencialmente com um médico especialista. O médico deve revisar o tratamento pelo menos anualmente quando o valproato de sódio foi a escolha mais adequada para a paciente. O médico deverá garantir que a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino.

Planejamento da gravidez:

- Para a indicação de Epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravide, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com valproato de sódio e considerar alternativas terapêuticas. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos. Se a transição de tratamento

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

não for possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto aos riscos do uso de valproato de sódio para o bebê para suportar a paciente quanto a decisão de fazer um planejamento familiar.
Se, apesar dos riscos conhecidos de valproato de sódio na gestação e após uma avaliação cuidadosa levando em consideração tratamentos alternativos, em circunstâncias excepcionais a paciente grávida poderá receber valproato de sódio para o tratamento de epilepsia. Nesse caso recomenda-se que seja prescrita a menor dose eficaz, dividida em diversas doses menores a serem administradas durante o dia. É preferível a escolha da formulação de liberação prolongada para se evitar altos picos de concentração plasmática.

Caso a paciente engravide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternais e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte para a mãe e para o bebê.
Todas as pacientes expostas ao valproato de sódio durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações.
As evidências disponíveis não indicam que a suplementação com folato antes da gestação possa prevenir o risco de defeitos no tubo neural, que podem ocorrer em qualquer gestação.

O farmacêutico deve garantir que a paciente seja aconselhada a não descontinuar o tratamento com valproato de sódio e consultar o médico imediatamente caso esteja planejando engravidar ou engravide.

Materiais educacionais: como forma de esclarecer os profissionais de saúde e os pacientes quanto à exposição ao valproato de sódio, a Abbott providenciará materiais educacionais para reforçar as precauções do uso do produto. Além disso, providenciará um Guia do Paciente quanto ao uso em mulheres e homens em idade fértil e os detalhes sobre os programas de prevenção à gravidez. O Guia do Paciente deverá estar disponível para todas as pacientes em idade fértil utilizando valproato de sódio.

Para tratamento de Epilepsia:
Categoria de risco: D
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenção: Contém os corantes amarelo crepúsculo laca de alumínio, amarelo de quinolina laca de alumínio e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Teratogenicidade e efeitos de desenvolvimento da exposição feminina e masculina

Risco de exposição à gravidez relacionado ao valproato

Verificou-se que o valproato atravessa a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos.

Risco de gravidez relacionada ao valproato de sódio: em mulheres**,** o valproato de sódio administrado como monoterapia ou como politerapia está frequentemente associado à uma gestação anormal. Dados disponíveis mostram um risco maior de malformações congênitas graves e distúrbios no neurodesenvolvimento em com a monoterapia ou politerapia com valproato de sódio (concomitantemente com outros medicamentos antiepilépticos) em comparação com a população não exposta ao valproato de sódio.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Risco para filhos de pais tratados com valproato de sódio: um estudo observacional retrospectivo com registros médicos eletrônicos em 3 países nórdicos europeus sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças (de 0 a 11 anos de idade), nascidas de homens tratados com valproato em monoterapia nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco naqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

O risco cumulativo ajustado de transtornos do neurodesenvolvimento variou entre 4,0% a 5,6% no grupo utilizando valproato comparado a variação de 2,3% a 3,2% do grupo de exposição à monoterapia composta de lamotrigina/levetiracetam.

A taxa de risco ajustada (HR) agrupada para transtornos do neurodesenvolvimento em geral obtida globalmente a partir da meta-análise dos conjuntos de dados foi de 1,50 (95% IC: 1,09, 2,07). Devido às limitações do estudo, não é possível determinar qual dos subtipos de transtornos do neurodesenvolvimento (transtorno do espectro do autismo, deficiência intelectual, transtorno de comunicação, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios do movimento) contribui para o aumento geral do risco de transtornos do neurodesenvolvimento.

O risco para crianças nascidas de homens que interromperam o uso de valproato pelo menos 3 meses antes da concepção (ou seja, permitindo uma nova espermatogênese sem exposição ao valproato) não é conhecido.
Outros estudos observacionais baseados na população não mostraram um risco aumentado de transtorno do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com valproato em monoterapia nos 3 a 4 meses anteriores à concepção, em comparação com homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam em monoterapia.

Diferenças no desenho do estudo, incluindo o controle de fatores de confusão e a seleção da população, podem contribuir para as diferenças nos resultados do estudo. Além disso, os dados disponíveis sugerem que outros fatores além da exposição ao valproato, incluindo doenças paternas subjacentes, podem contribuir para a associação observada. No geral, as evidências sobre um risco aumentado de transtorno do neurodesenvolvimento em filhos de pais tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção são inconsistentes, e o papel causal do valproato não está estabelecido.

Opções terapêuticas alternativas e a necessidade de contracepção eficaz durante o uso de valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento devem ser discutidas regularmente com pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Más formações congênitas decorrentes da exposição no útero: uma meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstrou que aproximadamente 11% das crianças filhas de mulheres epilépticas expostas a monoterapia com valproato de sódio durante a gravidez tiveram graves más formações congênitas. Isso é maior do que o risco de más formações na população em geral (cerca de 2-3%). O risco de más formações congênitas maiores em crianças após exposição uterina à politerapia de antiepiléptico incluindo valproato de sódio é maior do que com politerapia de antiepiléptico sem valproato de sódio. Esse risco é dose-dependente para a monoterapia de valproato de sódio e dados disponíveis sugerem que é dose-dependente para a politerapia com valproato de sódio. No entanto, uma dose limite para a qual não exista risco não pode ser estabelecida baseada nos dados disponíveis. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

A exposição no útero ao valproato de sódio pode resultar em má formação ocular (incluindo coloboma, microftalmos) que foram reportados juntamente com outras más formações congênitas. Essa má formação ocular pode afetar a visão.

A exposição no útero ao valproato de sódio também pode resultar em deficiência/perda auditiva devido a malformações da orelha e/ou nariz (efeito secundário) e/ou devido à toxicidade direta na função auditiva. Os casos descrevem surdez unilateral e bilateral ou deficiência auditiva. Monitoramento de sinais e sintomas de ototoxicidade é recomendado.

Transtornos de neurodesenvolvimento decorrentes da exposição no útero: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato de sódio em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco de distúrbios no neurodesenvolvimento (incluindo autismo) parece ser dose-dependente, quando usado o valproato de sódio é utilizado em monoterapia mas uma dose limite para a qual não exista risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. Quando valproato de sódio é administrado em politerapia com outros medicamentos antiepilépticos durante a gestação, os riscos de distúrbios de neurodesenvolvimento no feto foram também significativamente maiores quando comparados com crianças da população em geral ou nascidos de mães epilépticas não-tratadas. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída.
Quando valproato de sódio é administrado em monoterapia, estudos em crianças em idade pré-escolar, expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios no desenvolvimento primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória, possivelmente indicando distúrbios no desenvolvimento neurológico. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato de sódio 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 sódio 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 de sódio 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. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) (aproximadamente 1,5 vezes) comparado com a população em geral.

Baixo peso ao nascer para a idade gestacional devido à exposição no útero: A exposição no útero ao valproato pode levar a um baixo peso ao nascer para a idade gestacional. Em estudos pré-clínicos, foi demonstrada uma redução do peso fetal relacionada à dose em animais expostos ao valproato no útero em comparação com animais não expostos. Estudos epidemiológicos relataram uma redução no peso médio ao nascer e maior risco de nascer com baixo peso ao nascer (<2500 gramas) ou pequeno para a idade gestacional (definido como peso ao nascer abaixo do 10º percentil corrigido para a idade gestacional, estratificado por sexo) para crianças expostas ao valproato no útero em comparação com crianças não expostas ou expostas à lamotrigina. Os dados disponíveis em humanos não permitem concluir sobre um potencial efeito relacionado à dose.

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,

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 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 hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato de sódio 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 de sódio. 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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com ácido valproico e até 2 semanas após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis das glicuroniltransferases (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas maiores e concentrações mais altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepilépticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato, porque a oxidação mediada por 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 indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista seguinte

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

fornece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos sobre a farmacocinética do valproato de sódio 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 de sódio. A fração livre de valproato de sódio aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato de sódio, administrado como monoterapia. A via da β-oxidação consistindo de 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico, e 3-ceto ácido valproico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o valproato de sódio foi administrado sozinho, para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato de sódio e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.
antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significante na concentração sérica de valproato de sódio 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 valproato de sódio devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de valproato de sódio caia significativamente ou haja piora no controle das crises.
colestiramina: colestiramina pode levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de ácido valproico quando coadministrados
contraceptivos hormonais contendo estrogênio: contraceptivos hormonais contendo estrogênio podem aumentar o clearance do valproato o que pode diminuir a concentração de valproato e aumentar a frequência de crises epiléticas. Recomenda-se que os médicos monitorem os níveis séricos de valproato e sua resposta clínica quando houver introdução ou retirada de medicamentos contendo estrogênio, preferencialmente durante os intervalos do ciclo de contraceptivos hormonais (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de 1200 mg/dia de felbamato com valproato de sódio 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 de sódio. 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 de sódio pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.
Dipirona: pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar na eficácia clínica do valproato potencialmente diminuída. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle da convulsão ou controle do humor) e considerar monitoramento dos níveis séricos de valproato conforme apropriado.
Metotrexato: Alguns relatos de casos descrevem uma diminuição significativa dos níveis séricos de valproato após a administração de metotrexato, com ocorrência de convulsões. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle de convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato conforme apropriado.
inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir e ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de ácido valproico quando coadministrados.
rifampicina: um estudo de coadministração de dose única de ácido valproico (7 mg/kg), 36 horas após uso diário de rifampicina (600 mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de ácido valproico oral. Neste caso, a dose de ácido valproico deve ser ajustada, quando necessário.
Medicamentos conjugados com pivalato: Administração concomitante de medicamentos conjugados com pivalato e valproato que diminuem os níveis de carnitina (como cefditoreno pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam e pivampicilina) podem desencadear a ocorrência de hipocarnitinemia (ver item 5.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Administração concomitante destes medicamentos com valproato não é recomendada. Pacientes nos quais a coadministração não pode ser evitada devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de hipocarnitinemia.

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 de sódio 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 de sódio (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 de sódio (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 de sódio é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidrase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial influência do valproato de sódio 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 de sódio (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 de sódio e da amitriptilina que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato de sódio e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado para pacientes recebendo valproato de sódio concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato de sódio.
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 valproato de sódio 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 de sódio.
etossuximida: o valproato de sódio inibe o metabolismo de etossuximida. A administração de uma dose única de etossuximida de 500 mg com valproato de sódio (800 a 1600 mg/dia) a voluntários sadios (n=6), 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 de sódio e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorados em relação às alterações das concentrações séricas de ambas as substâncias.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 de sódio (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 de sódio. Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com valproato de sódio.
fenobarbital: o valproato de sódio 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 de sódio. Há evidências de depressão grave do SNC, com ou sem elevações significativas das concentrações séricas de barbiturato ou de valproato. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbituratos deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida, quando necessário.
fenitoína: o valproato de sódio desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração de valproato de sódio (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 de sódio. Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato de sódio e fenitoína em pacientes com epilepsia. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.
Os níveis dos metabólitos de valproato de sódio 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 de sódio com fenobarbital.
propofol: uma interação clinicamente significante entre valproato de sódio e propofol pode ocorrer levando a um aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando coadministrado com valproato de sódio, a dose de propofol deve ser reduzida.
nimodipino: tratamento concomitante de nimodipino com valproato de sódio pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.
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 de sódio. A relevância clínica desse fato é desconhecida.
Canabidiol: em pacientes de todas as idades que recebem concomitantemente valproato e canabidiol com doses de 10 a 25 mg/kg e valproato, estudos clínicos relataram aumentos da ALT três vezes maiores que o limite normal superior em 19% desses pacientes. Interação medicamentosa entre valproato e canabidiol pode resultar em um risco aumentado de elevação das transaminases hepáticas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O monitoramento hepático adequado deve ser realizado quando o valproato é usado com canabidiol e redução de doses ou descontinuação devem ser consideradas em caso de anomalias significativas dos parâmetros hepáticos.
topiramato e acetazolamida: administração concomitante do valproato de sódio 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 hiperamonemíaca. A administração concomitante de topiramato com valproato de sódio 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.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 valproato 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 de sódio (250 ou 500 mg a cada 8 horas); a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.
quetiapina: a coadministração de valproato de sódio e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.
clozapina: o tratamento concomitante com clozapina e valproato de sódio pode aumentar o risco de neutropenia. Quando essa associação for necessária, é recomendado monitoramento cuidadoso desse paciente.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica
paracetamol: o valproato de sódio não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando administrado concomitantemente à três pacientes com epilepsia.

lítio: a coadministração de valproato de sódio (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, duas vezes ao dia) concomitante com valproato de sódio (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 valproato de sódio pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.
rufinamida: o valproato de sódio pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de valproato de sódio. Deve-se monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

Exame laboratorial: 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.

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

Ingestão concomitante com outras substâncias: DEPAKENE® não deve ser ingerido com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC). Proteger da luz e umidade.
Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa 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.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil: a terapia com valproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia. O tratamento com valproato de sódio somente deve ser iniciado em crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes. O valproato de sódio deve ser prescrito e dispensado em conformidade com as medidas de prevenção à gravidez, conforme descrito no item 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. Após o médico especialista determinar que a paciente está adequada, preferencialmente, o valproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível utilizar a formulação de liberação prolongada. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

DEPAKENE® é indicado como monoterapia ou terapia adjuvante em crises complexas parciais em pacientes adultos e pediátricos acima de dez anos e em crises de ausência simples e complexa. Como a dosagem de valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações de fenobarbital, carbamazepina e/ou fenitoína podem ser afetadas. Os pacientes devem iniciar a terapia na monoterapia, conversão para monoterapia ou dose a ser acrescentada no tratamento adjuvante com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia.
Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada, os níveis plasmáticos deverão ser medidos para avaliar se estão ou não dentro dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100 mcg/mL). Não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses maiores do que 60 mg/kg/dia.

Convulsões parciais complexas (CPC)
Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.
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 convulsões com doses mais elevadas deve ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de reações adversas.

Conversão para monoterapia: a dose do medicamento antiepilépticos usado concomitantemente, comumente pode ser reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com 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 antiepiléptico concomitante pode ser altamente variável e os pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

Tratamento adjuvante: se não for atingida resposta clínica satisfatória, devem-se medir os níveis plasmáticos para se determinar se eles estão ou não dentro da variação terapêutica aceitável (50 a 100 mcg/mL). Nenhuma recomendação sobre a segurança do uso de valproato em doses acima de 60 mg/kg/dia deve ser feita. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.
Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do valproato de sódio, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o valproato pode interagir com essas substâncias ou

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

outros antiepilépticos comumente administrados, bem como com outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepilépticos concomitantes durante a fase inicial do tratamento.

Crises de ausência simples e complexa: a dose inicial recomendada é de 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, em 5 a 10 mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas ou até que o aparecimento de efeitos colaterais impeça outros aumentos. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.
Não foi estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentrações séricas e efeito terapêutico. Entretanto, as concentrações séricas terapêuticas do valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas.
Na medida em que a dose do valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações sanguíneas do fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas.

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 de 300mg**		
		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

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepilépticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epiléptico, seguido de má oxigenação cerebral e risco à vida. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

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

Pacientes com insuficiência renal: pode ser necessária a diminuição de dose em pacientes com insuficiência renal ou aumentar a dose em pacientes sob tratamento de hemodiálise. O ácido valpróico é dialisável (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A dose deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico do paciente.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥110 mcg/mL (mulheres) ou ≥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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir possivelmente relacionadas ao valproato de sódio estão exibidas conforme classificação do sistema MedDRA. A frequência de reações adversas está classificada conforme abaixo:

Frequência das Reações Adversas	**Parâmetros**
≥ 1/10 (≥ 10%)	muito comum
≥ 1/100 e < 1/10 (≥ 1% e < 10%)	comum (frequente)
≥ 1/1.000 e < 1/100 (≥ 0,1% e < 1%)	incomum (infrequente)
≥ 1/10.000 e < 1/1.000 (≥ 0,01% e < 0,1%)	rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara
Não pode ser estimada	desconhecida

Sistemas	**Frequência**	**Reação adversa**
Alterações congênitas, hereditárias e genéticas	Más formações congênitas e distúrbios de desenvolvimento – ver item 5. Advertências e Precauções.	
	Desconhecida	Porfiria aguda
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia, trombocitopenia púrpura.
	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplástica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia, inibição da agregação plaquetária.
Investigações	Comum	Aumento de peso, perda de peso.
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase[1], aumento do aspartato aminotransferase[1], aumento creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo[1], aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga,

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

		anormalidade de testes de função do fígado[1], aumento de iodo ligado à proteína, diminuição da contagem de glóbulos brancos.
	Desconhecida	Forma adquirida ou pseudo-anomalia de Pelger-Huët [14]
		Aumento de bilirrubina sérica[1], diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide.
Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência, tremor
	Comum	Amnesia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala.
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia[2], hipercinesia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão[3], estupor, discinesia tardia, alteração na visão.
	Desconhecida	Asteríxis, atrofia cerebelar[4], atrofia cerebral[4], desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkisonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas, sedação[5]
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido
	Incomum	Surdez[6], distúrbio auditivo, hiperacusia, vertigem.
	Desconhecida	Dor de ouvido
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia, epistaxe.
	Desconhecido	Efusão pleural
Alteração gastrointestinal	Muito comum	Náusea[7]
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia[7], flatulência, vômitos[7].
	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite[8], tenesmo retal, hipersecreção salivar.
	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofia gengivais, aumento da glândula parótida.
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematúria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária.
	Desconhecida	Enurese, síndrome Fanconi[9], falência renal, nefrite túbulo-intersticial.
Alteração nos tecidos e pele	Comum	Alopecia[10], equimose, prurido, *rash* cutâneo.
	Incomum	Acne, Angioedema, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias, seborreia.
	Desconhecida	Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (Síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, Hiperpigmentação, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
Alteração tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum	Espasmo muscular, convulsão muscular, fraqueza muscular.
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo[11], hipotireoidismo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
Alteração do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite, Aumento do apetite.
	Incomum	Hipercalemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteinemia.
	Desconhecida	Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, Hipocarnitinemia (ver itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), resistência à insulina, obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele
	Desconhecida	Síndrome mielodisplástica
Desordens vasculares	Incomum	Hipotensão ortostática, palidez, desordem vascular periferal, vasodilatação.
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum	Astenia
	Comum	Alteração na marcha, edema periférico.
	Incomum	Dor no peito, edema facial, pirexia.
	Desconhecida	Hipotermia
Alteração hepatobiliar	Desconhecida	Hepatotoxicidade
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Incomum	Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia, hemorragia vaginal.
	Desconhecida	Aumento das mamas, galactorréia, infertilidade masculina[12], menstruação irregular, ovário policístico.
Alteração psiquiátrica	Comum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal.
	Incomum	Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade, transtorno de personalidade.
	Desconhecida	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de aprendizagem, transtorno psicótico.
Alteração cardíaca	Incomum	Bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia.
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia, diplopia
	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose, fotofobia, deficiência visual.
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade.
Infecção e infestações	Comum	Infecção
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite, sinusite.
	Desconhecida	Otite média, pneumonia, infecção do trato urinário.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão

1 Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.
2 Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com valproato de sódio sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.
3 Considerar crises graves e verificar item 5. Advertências e Precauções.
4 Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.
5 Observado que pacientes recebendo somente valproato de sódio mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepilépticos.
6 Reversíveis ou irreversíveis.
7 Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.
8 Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.
9 Observada primariamente em crianças.
10 Reversíveis.
11 Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrógeno.
12 Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de esperma, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.
13 Casos isolados de morfologia adquirida de Pelger-Huet.
Reconhecer isso é crucial para a descontinuação dos valproatos, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.
14 Casos isolados de anomalia adquirida de Pelger-Huet. Reconhecer isso é crucial para a descontinuação do ácido valproico / valproato, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.

População pediátrica
O perfil de segurança do valproato na população pediátrica é comparável ao dos adultos, mas alguns efeitos adversos as reações são mais graves ou observadas principalmente na população pediátrica. Existe um risco particular de lesão hepática grave em bebês e crianças pequenas, especialmente com idade inferior a três anos. Crianças pequenas também estão em risco particular de pancreatite. Esses riscos diminuem com o aumento da idade (consulte a Seção 5).
Transtornos psiquiátricos, como agressão, agitação, perturbação da atenção, comportamento anormal, hiperatividade psicomotora e distúrbio de aprendizagem são observados principalmente na população pediátrica.

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.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Doses de valproato de sódio acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes têm se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/mL.
A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® pode resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.
Em caso de superdosagem de valproato resultando em hiperamonemia, a carnitina pode ser administrada por via intravenosa para tentar normalizar os níveis de amônia.
Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada à proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário.
O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato de sódio, deve ser usada com cautela.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0553.0315

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

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

ABBOTT CENTER
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

BU 32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/10/2026.



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905

T + 55 (11) 5536-7000

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Depakene®

(ácido valproico)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Cápsulas

250mg

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
DEPAKENE®
ácido valproico 250mg

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

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula de DEPAKENE® 250 mg contém:
ácido valproico..... 250 mg
Excipientes: óleo de milho, propilparabeno (E216), metilparabeno (E218), glicerol, água purificada, dióxido de titânio, gelatina, corante amarelo crepúsculo e óleo mineral.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Epilepsia: DEPAKENE® (ácido valproico) é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.
DEPAKENE® também é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.
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 continuaram a apresentar oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepilépticas originais, divalproato de sódio ou placebo.
Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos por um total de 16 semanas. A Tabela 1 descreve os achados.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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.

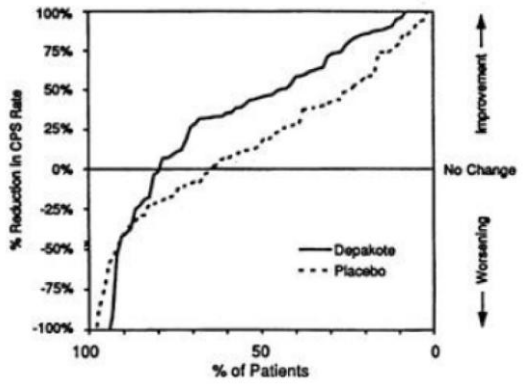


Figura 1

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepiléptica. O estudo comparou a incidência de CPCs entre os pacientes randomizados para receber altas ou baixas doses de tratamento. Os pacientes foram selecionados para participarem dos estudos somente se:
1) apresentaram duas ou mais CPCs por quatro semanas, durante um período de oito a doze semanas de monoterapia com doses adequadas de antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona); e
2) pacientes que passaram por uma transição de duas semanas bem-sucedida para divalproato de sódio.
Os pacientes foram então submetidos à ingestão das doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepiléptica 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 ácido valproico / 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.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 ≤ 0,05.			

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

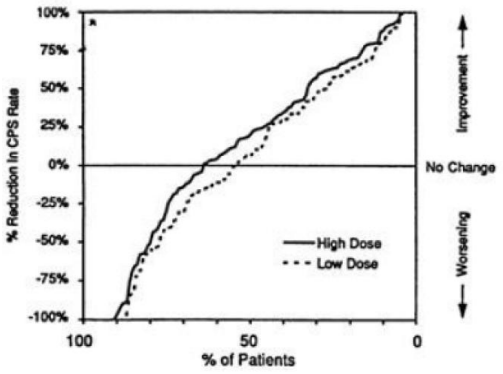


Figura 2

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 ≤75 x 10^9 plaquetas por litro. Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno da 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 ácido valproico / valproato ≥110 mcg/mL em mulheres ou ≥135 mcg/mL em homens.

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico com ácido valproico / 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 ácido valproico / valproato apresentou

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 ácido valproico / valproato e maior ureia sanguínea.

Ácido valproico é contraindicado durante a gravidez, a menos que não exista tratamento alternativo adequado.

Ácido valproico é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar, a menos que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas.

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

O ácido valproico é um ácido carboxílico. Outro nome deste composto é 2-ácido propilpentanoico, 2-ácido propilalérico e n-ácido dipropilacético. O ácido valproico (pKa 4,8) é um líquido incolor com odor característico. Ele é pouco solúvel em água (1,3 mg/mL) e muito solúvel em solventes orgânicos. A sua fórmula empírica é $C_8H_{16}O_2$ e seu peso molecular é 144.

Farmacodinâmica

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

Farmacocinética

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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

divalproato de sódio e ácido valproico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia. No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização do estado clínico e concentração plasmática do ácido valproico / valproato.

Distribuição:
Ligação às proteínas: a ligação do ácido valproico / valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/mL para 18,5% com concentração de 130 mcg/mL. A ligação proteica do ácido valproico / 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 ácido valproico / valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida).

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

Transferência placentária:
O ácido valproico / valproato atravessa a barreira placentária em espécies animais e em humanos:
- Em espécies animais, o valproato atravessa a placenta, numa extensão similar como em humanos.
- Em humanos, várias publicações avaliaram a concentração de ácido valproico / valproato no cordão umbilical de neonatos no parto. A concentração sérica de ácido valproico / valproato no cordão umbilical, que é representativa da concentração sérica nos fetos, foi semelhante ou ligeiramente superior à das mães.

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

Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretada na urina. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o ácido valproico / valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m^2 e 11 L/1,73 m^2, respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o ácido valproico / valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m^2 e 92 L/1,73 m^2, respectivamente. A meia vida terminal média para a monoterapia com ácido valproico / valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o ácido valproico / valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do ácido valproico / valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilépticos deverá ser mais rigorosa sempre que um outro antiepiléptico for introduzido ou retirado.

Populações especiais

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Neonatos: em recém-nascidos e crianças com até 2 meses de idade, a depuração do ácido valproico / valproato está diminuída em comparação com os adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do ácido valproico / valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças abaixo de dez dias variou de 10 a 67 horas em comparação com uma variação de 7 a 13 horas em crianças maiores que dois meses.
Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, mL/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças e adolescentes têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.
Com base na literatura publicada, em pacientes pediátricos com idade inferior a 10 anos, a depuração sistêmica de ácido valproico / valproato varia com a idade.
Em crianças de 2 a 10 anos, a depuração de ácido valproico / valproato é 50% maior do que em adultos.
Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de ácido valproico / ácido valproico / valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de ácido valproico / valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos.
Gênero: não há diferenças no clearance da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal ente homens e mulheres (4,8 ± 0,17 e 4,7 ± 0,07 L/h/1,73m^2, respectivamente).
Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do ácido valproico / valproato não foram estudados.
Doenças hepáticas: Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de ácido valproico / valproato. Em um estudo, a depuração de ácido valproico / valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida de ácido valproico / valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de ácido valproico / valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.
Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de ácido valproico / valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 mL/minuto). No entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de ácido valproico / valproato em torno de 20%. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa. Para mais orientações consultar o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.
Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a concentração não linear de ácido valproico / valproato ligado à proteína, o qual afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do ácido valproico / valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de ácido valproico / valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/mL para 18,5% em 130 mcg/mL. Frações livres maiores do que as esperadas podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.
Epilepsia: o intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100 mcg/mL de ácido valproico / valproato total, embora alguns pacientes possam ser controlados com menores ou maiores concentrações plasmáticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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;**

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

- **Doença hepática ou disfunção hepática significativa;**
- **Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG; ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG;**
- **Distúrbios do ciclo da ureia (DCU);**
- **Pacientes com porfiria;**
- **Deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida com hipocarnitinemia não corrigida.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Testes laboratoriais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, 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. Antes de cirurgias eletivas, recomenda-se que os pacientes que estão recebendo ácido valproico sejam monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação.

Recomendações: 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 ácido valproico pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas da concentração plasmática de ácido valproico / valproato e medicamentos concomitantes são recomendadas durante a terapia inicial. O ácido valproico 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 ácido valproico / valproato. Desconhece-se o significado clínico desse fato.

Há estudos "*in vitro*" que sugerem que o ácido valproico / 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 ácido valproico ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

A frequência de efeitos adversos (particularmente o aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia) podem ser dose-relativos. O benefício terapêutico que pode acompanhar as doses mais altas deve, portanto, ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de efeitos adversos.

Parece prudente não usar ácido valproico em pacientes com traumatismo craniano agudo para profilaxia de convulsões pós-traumáticas até informações adicionais disponíveis.

Hepatotoxicidade/Disfunção hepática:

Condições de ocorrência: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo ácido valproico. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando ácido valproico for administrado em pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, pacientes com doenças metabólicas congênitas incluindo distúrbios mitocondriais, como deficiência de carnitina, distúrbios do ciclo da ureia, mutações no gene POLG (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), 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 ácido valproico for usado neste grupo de pacientes, deverá ser administrado com extremo cuidado e como agente único.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Os benefícios da terapia (controle da convulsão) 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.
Sinais sugestivos: 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.
Detecção: testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses, de terapia em pacientes de risco (consulte o item 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). 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.
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.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática cada 6 meses.

Pacientes com suspeita ou conhecida doença mitocondrial: insuficiência hepática aguda induzida por ácido valproico / valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.
Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado a encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epiléptico na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.
Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o ácido valproico deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com ácido valproico para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Pancreatite: casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam ácido valproico. 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 ácido valproico / valproato. 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 ácido valproico deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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. Qualquer um que leve em consideração a prescrição do ácido valproico 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 e responsáveis 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: o uso concomitante de ácido valproico com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado.

Trombocitopenia: a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Em um estudo clínico de ácido valproico 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 ácido valproico / valproato $\geq$ 110 mcg/mL (mulheres) ou $\geq$ 135 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.

Uso em pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo:
Um estudo observacional retrospectivo de segurança pós-autorização (PASS) sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com ácido valproico / valproato em monoterapia nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco naqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam em monoterapia. No entanto, outros estudos não sugerem um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento após exposição paterna ao ácido valproico/valproato em monoterapia. Assim, as evidências disponíveis são inconsistentes e o papel causal do ácido valproico/valproato não está estabelecido (ver seção de Gravidez).

O paciente do sexo masculino deve ser orientado:

- Não doar esperma durante o tratamento e durante 3 meses após a interrupção do tratamento;
- Da necessidade de consultar o seu médico para discutir opções alternativas de tratamento, assim que planeia ter um filho e antes de interromper a contracepção;
- Que ele e a sua parceira devem contatar o seu médico para aconselhamento em caso de gravidez se ele tiver utilizado ácido valproico / valproato nos 3 meses anteriores à concepção; e
- O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.

O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Há necessidade de revisões regulares por parte do médico para avaliar se o ácido valproico / valproato continua a ser o tratamento mais adequado para o paciente e discutir alternativas de tratamento adequadas com o paciente. Isto é particularmente importante se o paciente do sexo masculino estiver planejando conceber um filho e, neste caso, antes de interromper a contracepção.

Apesar das limitações do estudo PASS, por precaução, o prescritor deve informar os doentes do sexo masculino deste risco potencial e considerar se o ácido valproico / valproato continua a ser o tratamento mais adequado.

Os prescritores devem discutir com a paciente a necessidade de contracepção eficaz, inclusive para a parceira, durante o uso de ácido valproico / valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento.

O responsável pela comercialização do medicamento fornece materiais educativos aos profissionais de saúde.
Um guia do paciente deve ser fornecido a todos os homens com potencial reprodutivo que usam ácido valproico / valproato.

Hiperamonemia: foi relatada hiperamonemia em associação com a terapia com ácido valproico 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. Se a amônia estiver elevada, a terapia com ácido valproico 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.
Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com ácido valproico deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU) e risco de Hiperamonemia: foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com ácido valproico / 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 ácido valproico, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:
1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável, ou história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de ureia sanguínea, evacuação proteica;
3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com ácido valproico / valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com ácido valproico / valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES e item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – subitens Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato; Pacientes com risco de hipocarnitinemia e Hepatotoxicidade/Disfunção hepática).

Pacientes com risco de hipocarnitinemia:

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

A administração de ácido valproico / valproato pode desencadear a ocorrência ou agravamento de hipocarnitinemia que pode resultar em hiperamonemia (que pode levar a encefalopatia hiperamonêmica). Outros sintomas como toxicidade hepática, hipoglicemia hipocetótica, miopatia incluindo cardiomiopatia, rabdomiólise e síndrome de Fanconi foram observados, principalmente em pacientes com fatores de risco para hipocarnitinemia ou hipocarnitinemia pré-existente. O ácido valproico / valproato pode diminuir os níveis de carnitina no sangue e nos tecidos e, portanto, prejudicar o metabolismo mitocondrial, incluindo o ciclo mitocondrial da ureia. Pacientes com risco aumentado de hipocarnitinemia sintomática quando tratados com ácido valproico / valproato incluem pacientes com distúrbios metabólicos, como distúrbios mitocondriais relacionados à carnitina (consulte também Advertências para pacientes com doença mitocondrial conhecida ou suspeita e distúrbios do ciclo da ureia e risco de hiperamonemia), deficiência na ingestão nutricional de carnitina, pacientes com menos de 10 anos de idade, uso concomitante de medicamentos conjugados com pivalato ou de outros antiepilépticos.
Os pacientes devem ser alertados para relatar imediatamente quaisquer sinais de hiperamonemia, como ataxia, alteração da consciência, vômitos, para investigação adicional. A suplementação de carnitina deve ser considerada quando forem observados sintomas de hipocarnitinemia.
Pacientes com deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida e corrigida para hipocarnitinemia devem ser tratados com ácido valproico / valproato somente se os benefícios do tratamento com ácido valproico / valproato superarem os riscos nesses pacientes e não houver alternativa terapêutica adequada. Nesses pacientes, deve ser implementado monitoramento rigoroso para recorrência de hipocarnitinemia.
Pacientes com deficiência de carnitina palmitoiltransferase (CPT) tipo II subjacente devem ser alertados sobre o maior risco de rabdomiólise ao tomar ácido valproico / valproato. A suplementação de carnitina deve ser considerada nesses pacientes. (veja também os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 9. REAÇÕES ADVERSAS e 10. SUPERDOSE).

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: 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. 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.

Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35ºC tem sido relatada em associação com a terapia com ácido valproico em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e ácido valproico / valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do ácido valproico / valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a análise dos níveis de amônia no sangue.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon ácido valproico / valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao ácido valproico / 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.

Reações adversas cutâneas graves e Angioedema: reações adversas cutâneas graves (SCARs), também conhecida como síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), eritema multiforme e angioedema, foram relatadas em associação com o tratamento com ácido valproico / valproato. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto. Caso sejam observados sinais de SCAR ou angioedema, é necessária uma avaliação imediata e o tratamento deve ser interrompido se o diagnóstico de SCAR ou angioedema for confirmado.

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 ácido valproico / valproato. Em caso de agravamento das convulsões, os pacientes devem consultar o seu médico imediatamente.

Produtos contendo estrogênio: O ácido valproico / valproato não reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais. (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)

Carcinogênese: Foram conduzidos estudos de dois anos de duração de carcinogenicidade em camundongos e ratos os quais receberam doses orais de ácido valproico / valproato de 80 e 160 mg/kg/dia (que são as doses máximas toleradas nestas espécies, mas inferiores à dose máxima recomendada em humanos com base na área da superfície corporal). Foram observados fibrossarcomas em ratos machos e carcinoma hepatocelular e adenomas bronquíolo alveolares em camundongos machos em incidência ligeiramente superior do que os estudos controles simultâneos, mas comparáveis ao dados históricos de controle.

Mutagênese: estudos com ácido valproico / 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, *sister-chromatide exchange*) em um estudo citogenético “in vivo” em ratos. O ácido valproico / valproato não foi mutagênico em bactérias (teste de Ames) ou em células L5178Y de linfoma de camundongo no local da timidina quinase (ensaio de linfoma de rato) e não induziu atividade de reparo do DNA na cultura primária de hepatócitos de rato. Ácido valproico / valproato não induziu aberrações cromossômicas na medula óssea de ratos ou efeitos letais dominantes em camundongos após administração oral. Na literatura, após exposição intraperitoneal ao ácido valproico / valproato, foram relatados aumento da incidência de danos ao DNA e cromossomos (quebras de fita de DNA, aberrações cromossômicas ou micronúcleos) em roedores. No entanto, a relevância dos resultados obtidos com a via intraperitoneal como via de administração é desconhecida.
Foram observadas incidências estatisticamente mais altas de troca de cromátide irmã (SCE) em pacientes expostos ao ácido valproico / valproato em comparação com indivíduos saudáveis não expostos ao ácido valproico / valproato.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Entretanto, esses dados podem ter sido impactados por fatores de confusão. Dois estudos publicados examinando a frequência da SCE em pacientes epilépticos tratados com ácido valproico / valproato versus pacientes epilépticos não tratados forneceram resultados contraditórios. O significado biológico desse aumento não é conhecido

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento: efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Em camundongos, ratos e coelhos, a exposição in utero ao valproato induziu a uma diminuição no peso fetal dose dependente, restrição do crescimento intrauterino e redução no comprimento da cabeça e nádega em comparação com animais não expostos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatadas em descendentes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição in utero a doses/exposições clinicamente relevantes de valproato. Em camundongos, mudanças comportamentais também foram observadas na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda in utero da primeira geração. A relevância dessas descobertas para humanos é desconhecida.

Alteração de fertilidade: em estudos de toxicidade sub-crônica/crônica anormalidade na espermatogênese ou degeneração/atrofia testicular e uma diminuição do peso dos testículos foram relatados em ratos e cães adultos após administração oral a partir de doses de 400 mg/kg/dia e 150 mg/kg/dia, respectivamente, e os níveis de doses em que não foram observados efeitos adversos relacionados a achados testiculares foram de 270 mg/kg/dia em ratos adultos e 90 mg/kg/dia em cães adultos. Em estudos de fertilidade em ratos, o ácido valproico / valproato em doses de até 350 mg/kg/dia não alterou o desempenho reprodutivo masculino.
Em ratos juvenis, a diminuição do peso dos testículos só foi observada em doses superiores ao máximo tolerado (de 240 mg/kg/dia por via intraperitoneal ou intravenosa) e sem nenhuma mudança histopatológica associada. Nenhum efeito foi observado sobre os órgãos reprodutivos masculinos em doses toleradas (até 90 mg/kg/dia). A relevância dos achados testiculares para a população pediátrica é desconhecida.

Efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatadas em filhotes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição in utero a doses / exposições de ácido valproico / valproato clinicamente relevantes. Em ratos, mudanças comportamentais também foram observadas na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda no útero da primeira geração. A relevância desses achados para os seres humanos é desconhecida. O efeito do ácido valproico / valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.

Amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando ácido valproico.
A administração de ácido valproico pode afetar a fertilidade em homens. Nos poucos casos em que o ácido valproico / valproato foi trocado / descontinuado ou a dose diária reduzida, a diminuição em potencial de fertilidade masculina foi relatada como reversível na maioria, mas não em todos os casos, e concepções bem-sucedidas também foram observadas.

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 ácido valproico / 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 por estes pacientes.
Sonolência em idosos: um estudo em pacientes idosos com demência revelou sonolência relacionada à droga e interrupção da sonolência. A dose inicial deve ser reduzida nesses pacientes e as reduções de dosagem ou a

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

descontinuação devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva. 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 ácido valproico / valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: a experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o ácido valproico deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valproico não ligado e total desejados. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valproico. A interpretação das concentrações de ácido valproico em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas.
Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, ácido valproico só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes. Este grupo mais antigo de pacientes deve ser monitorado de perto durante o tratamento com ácido valproico para o desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliações clínicas regulares e monitoramento do teste da função hepática. A toxicologia básica e as manifestações patológicas do ácido valproico / 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/m^2. Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m^2.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o ácido valproico tem um alto potencial teratogênico e crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico.
O médico deve assegurar que:

- as circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos;
- o potencial de gravidez seja avaliado para todas as pacientes do sexo feminino;
- a paciente entenda e reconheça os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino;
- a paciente entenda e reconheca o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas a ácido valproico no útero.
- a paciente entenda a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade;
- a paciente seja aconselhada em relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com ácido valproico;
- a paciente entenda a necessidade de revisões regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em epilepsia;

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

- a paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos;
- a paciente entenda os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de ácido valproico e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida;
- a paciente receba um guia do paciente.

Essas condições também devem ser avaliadas para mulheres que não são sexualmente ativas a não ser que o médico considere que existem razões convincentes que indiquem que não existe risco de gravidez.

Crianças e adolescentes do sexo feminino:

- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informá-lo assim que a paciente utilizando ácido valproico fique menstruada pela primeira vez (menarca);
- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao ácido valproico em ambiente intrauterino;
- o médico responsável também deve informá-los sobre o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas ao ácido valproico no útero.
- para essas pacientes, o médico especialista deve reavaliar anualmente a necessidade da terapia com ácido valproico e considerar alternativas para o tratamento. Caso o ácido valproico seja o único tratamento adequado, a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes e todas as outras medidas anteriormente descritas devem ser discutidas com a paciente e os pais/responsáveis. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes que a paciente esteja sexualmente ativa.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com DEPAKENE®.

Contracepção: mulheres em idade fértil que estejam utilizando ácido valproico devem utilizar métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com o produto. Essas pacientes devem estar providas de informações completas quanto à prevenção a gravidez e devem ser orientadas quanto ao risco da não utilização de métodos contraceptivos efetivos. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão quanto a escolhe do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e aderência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenorreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisão anual do tratamento: deve ser realizada preferencialmente com um médico especialista. O médico deve revisar o tratamento pelo menos anualmente quando o ácido valproico foi a escolha mais adequada para a paciente. O médico deverá garantir que a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino.

Planejamento da gravidez:

- Para a indicação de Epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravide, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com ácido valproico e considerar alternativas terapêuticas. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos. Se a transição de tratamento não for

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto aos riscos do uso de ácido valproico para o bebê para suportar a paciente quanto a decisão de fazer um planejamento familiar.
Se, apesar dos riscos conhecidos de ácido valproico na gestação e após uma avaliação cuidadosa levando em consideração tratamentos alternativos, em circunstâncias excepcionais a paciente grávida poderá receber ácido valproico para o tratamento de epilepsia. Nesse caso recomenda-se que seja prescrita a menor dose eficaz, dividida em diversas doses menores a serem administradas durante o dia. É preferível a escolha da formulação de liberação prolongada para se evitar altos picos de concentração plasmática.

Caso a paciente engravide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternais e estado epilético com hipóxia podem acarretar em risco de morte para a mãe e para o bebê.
Todas as pacientes expostas ao ácido valproico durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações.
As evidências disponíveis não indicam que a suplementação com folato antes da gestação possa prevenir o risco de defeitos no tubo neural, que podem ocorrer em qualquer gestação.

O farmacêutico deve garantir que a paciente seja aconselhada a não descontinuar o tratamento com ácido valproico e consultar o médico imediatamente caso esteja planejando engravidar ou engravide.

Materiais educacionais: como forma de esclarecer os profissionais de saúde e os pacientes quanto à exposição ao ácido valproico, a Abbott providenciará materiais educacionais como para reforçar as precauções do uso do produto. Além disso, providenciará um Guia do Paciente quanto ao uso em mulheres e homens em idade fértil e os detalhes sobre os programas de prevenção à gravidez. O Guia do Paciente deverá estar disponível para todas as pacientes em idade fértil utilizando ácido valproico.

Para tratamento de Epilepsia:
Categoria de risco: D
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenção: Contém os corantes amarelo crepúsculo e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Teratogenicidade e efeitos de desenvolvimento da exposição feminina e masculina

Risco de exposição à gravidez relacionado ao ácido valproico / valproato

Verificou-se que o ácido valproico / valproato atravessa a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos.

Risco de gravidez relacionada ao ácido valproico: em mulheres**,** o ácido valproico administrado como monoterapia ou como politerapia está frequentemente associado à uma gestação anormal. Dados disponíveis mostram um risco maior de malformações congênitas graves e distúrbios no neurodesenvolvimento em com a monoterapia oupoliterapia com ácido valproico (concomitantemente com outros medicamentos antiepilépticos) em comparação com a população não exposta ao ácido valproico.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Risco para filhos de pais tratados com ácido valproico: um estudo observacional retrospectivo com registros médicos eletrônicos em 3 países nórdicos europeus, sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças (de 0 a 11 anos de idade), nascidas de homens tratados com ácido valproico / valproato em monoterapia nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco naqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

O risco cumulativo ajustado de transtornos do neurodesenvolvimento variou entre 4,0% a 5,6% no grupo utilizando ácido valproico / valproato comparado a variação de 2,3% a 3,2% do grupo de exposição à monoterapia composta de lamotrigina/levetiracetam.

A taxa de risco ajustada (HR) agrupada para transtornos do neurodesenvolvimento em geral obtida globalmente a partir da meta-análise dos conjuntos de dados foi de 1,50 (95% IC: 1,09, 2,07). Devido às limitações do estudo, não é possível determinar qual dos subtipos de transtornos do neurodesenvolvimento (transtorno do espectro do autismo, deficiência intelectual, transtorno de comunicação, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios do movimento) contribui para o aumento geral do risco de transtornos do neurodesenvolvimento.

O risco para crianças nascidas de homens que interromperam o uso de ácido valproico/valproato pelo menos 3 meses antes da concepção (ou seja, permitindo uma nova espermatogênese sem exposição ao ácido valproico/valproato) não é conhecido.
Outros estudos observacionais baseados na população não mostraram um risco aumentado de transtorno do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com ácido valproico/valproato em monoterapia nos 3 a 4 meses anteriores à concepção, em comparação com homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam em monoterapia.

Diferenças no desenho do estudo, incluindo o controle de fatores de confusão e a seleção da população, podem contribuir para as diferenças nos resultados do estudo. Além disso, os dados disponíveis sugerem que outros fatores além da exposição ao ácido valproico/valproato, incluindo doenças paternas subjacentes, podem contribuir para a associação observada. No geral, as evidências sobre um risco aumentado de transtorno do neurodesenvolvimento em filhos de pais tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção são inconsistentes, e o papel causal do ácido valproico/valproato não está estabelecido.

Opções terapêuticas alternativas e a necessidade de contracepção eficaz durante o uso de ácido valproico / valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento devem ser discutidas regularmente com pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Más formações congênitas decorrentes da exposição no útero: uma meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstrou que aproximadamente 11% das crianças filhas de mulheres epilépticas expostas a monoterapia com ácido valproico durante a gravidez tiveram graves más formações congênitas. Isso é maior do que o risco de más formações na população em geral (cerca de 2-3%). O risco de más formações congênitas maiores em crianças após exposição uterina à politerapia de antiepiléptico incluindo ácido valproico/valproato de sódio é maior do que com politerapia de antiepiléptico sem ácido valproico/valproato de sódio. Esse risco é dose-dependente para a monoterapia de ácido valproico/valproato de sódio e dados disponíveis sugerem que é dose-

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

dependente para a politerapia com ácido valproico/valproato de sódio., No entanto, uma dose limite para a qual não exista risco não pode ser estabelecida baseada nos dados disponíveis. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do radio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

A exposição no útero ao ácido valproico/valproato de sódio pode resultar em má formação ocular (incluindo coloboma, microftalmos) que foram reportados juntamente com outras más formações congênitas. Essa má formação ocular pode afetar a visão.

A exposição no útero ao ácido valproico/valproato de sódio também pode resultar em deficiência/perda auditiva devido a malformações da orelha e/ou nariz (efeito secundário) e/ou devido à toxicidade direta na função auditiva. Os casos descrevem surdez unilateral e bilateral ou deficiência auditiva. Monitoramento de sinais e sintomas de ototoxicidade é recomendado.

Transtornos de neurodesenvolvimento decorrentes da exposição no útero: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao ácido valproico em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco de distúrbios no neurodesenvolvimento (incluindo autismo) parece ser dose-dependente, quando usado o ácido valproico/valproato de sódio é utilizado em monoterapia mas uma dose limite para a qual não exista risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. Quando ácido valproico/valproato de sódio é administrado em politerapia com outros medicamentos antiepilépticos durante a gestação, os riscos de distúrbios de neurodesenvolvimento no feto foram também significativamente maiores quando comparados com crianças da população em geral ou nascidos de mães epilépticas não-tratadas. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída.
Quando ácido valproico/valproato de sódio é administrado em monoterapia, estudos em crianças em idade pré-escolar, expostas ao ácido valproico em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios no desenvolvimento primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória, possivelmente indicando distúrbios no desenvolvimento neurológico. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao ácido valproico 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 ácido valproico 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 ácido valproico / 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. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao ácido valproico / valproato de sódio em ambiente intrauterino apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) (aproximadamente 1,5 vezes) comparado com a população em geral.

Baixo peso ao nascer para a idade gestacional devido à exposição no útero: A exposição no útero ao valproato / ácido valproico pode levar a um baixo peso ao nascer para a idade gestacional. Em estudos pré-clínicos, foi demonstrada uma redução do peso fetal relacionada à dose em animais expostos ao valproato / ácido valproico no útero em comparação com animais não expostos. Estudos epidemiológicos relataram uma redução no peso médio

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

ao nascer e maior risco de nascer com baixo peso ao nascer (<2500 gramas) ou pequeno para a idade gestacional (definido como peso ao nascer abaixo do 10º percentil corrigido para a idade gestacional, estratificado por sexo) para crianças expostas ao valproato / ácido valproico no útero em comparação com crianças não expostas ou expostas à lamotrigina. Os dados disponíveis em humanos não permitem concluir sobre um potencial efeito relacionado à dose.

Risco em neonatos:
- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram ácido valproico 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 ácido valproico durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram ácido valproico durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação, hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães utilizaram ácido valproico no último trimestre da gravidez.

Lactação: o ácido valproico 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 ácido valproico. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com ácido valproico deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com ácido valproico e até 2 semanas após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do ácido valproico / valproato

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 ácido valproico. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de ácido valproico / valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas maiores e concentrações mais altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepilépticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do ácido valproico / 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 ácido valproico, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos indutores 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 ácido valproico 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 ácido valproico. A fração livre de ácido valproico aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o ácido valproico, administrado como monoterapia. A via da β-oxidação consistindo de 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico, e 3-ceto ácido valproico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o ácido valproico foi administrado sozinho, para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se ácido valproico e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.
antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significante na concentração sérica de ácido valproico foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As concentrações séricas de ácido valproico devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de ácido valproico caia significativamente ou haja piora no controle das crises.
colestiramina: colestiramina pode levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de ácido valproico quando coadministrados.
contraceptivos hormonais contendo estrogênio: contraceptivos hormonais contendo estrogênio podem aumentar o clearance do ácido valproico/valproato o que pode diminuir a sua concentraçãoe aumentar a frequência de crises epilépticas. Recomenda-se que os médicos monitorem os níveis séricos de ácido valproico/valproato e sua resposta clínica quando houver introdução ou retirada de medicamentos contendo estrogênio, preferencialmente durante os intervalos do ciclo de contraceptivos hormonais (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de 1200 mg/dia de felbamato com ácido valproico em pacientes com epilepsia (n=10) revelou um aumento no pico de concentração média de ácido valproico / valproato de 35% (de 86 a 115 mcg/mL) comparado com a administração isolada de ácido valproico. O aumento da dose de felbamato para 2400 mg/dia aumentou o pico de concentração média do ácido valproico / valproato para 133 mcg/mL (aumento adicional de 16%). Uma diminuição na dosagem de ácido valproico pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.
Dipirona: pode diminuir os níveis séricos de ácido valproico / valproato quando coadministrado, o que pode resultar na eficácia clínica do ácido valproico / valproato potencialmente diminuída. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle da convulsão ou controle do humor) e considerar monitoramento dos níveis séricos de ácido valproico / valproato conforme apropriado.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Metotrexato:
Alguns relatos de casos descrevem uma diminuição significativa dos níveis séricos de ácido valproico / valproato após a administração de metotrexato, com ocorrência de convulsões. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle de convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de ácido valproico / valproato conforme apropriado.
inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir e ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de ácido valproico quando coadministrados.
rifampicina: um estudo de coadministração de dose única de ácido valproico (7 mg/kg), 36 horas após uso diário de rifampicina (600 mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de ácido valproico oral. Neste caso, a dose de ácido valproico deve ser ajustada, quando necessário.
Medicamentos conjugados com pivalato:
Administração concomitante de medicamentos conjugados com pivalato e ácido valproico / valproato que diminuem os níveis de carnitina (como cefditoreno pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam e pivampicilina) podem desencadear a ocorrência de hipocarnitinemia (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Administração concomitante destes medicamentos com ácido valproico / valproato não é recomendada. Pacientes nos quais a coadministração não pode ser evitada devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de hipocarnitinemia.

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 ácido valproico com antiácidos comumente usados (ex: hidróxidos de magnésio e alumínio em doses de 160 mEq) não revelou efeito na extensão da absorção do ácido valproico.
clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de 100 a 300 mg/dia de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo ácido valproico (200 mg, duas vezes ao dia) revelou um aumento de 15% dos níveis plasmáticos do ácido valproico.
haloperidol: um estudo envolvendo a administração de 6 a 10 mg/dia de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo ácido valproico (200 mg, duas vezes ao dia) não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de ácido valproico.
cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do ácido valproico.

Efeitos do ácido valproico / valproato em outros medicamentos
O ácido valproico é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidrase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial influência do ácido valproico 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 ácido valproico (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 ácido valproico e da amitriptilina que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de ácido valproico e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado para pacientes recebendo ácido valproico concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de ácido valproico.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 ácido valproico e CBZ em pacientes epilépticos.
clonazepam: o uso concomitante de ácido valproico e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.
diazepam: o ácido valproico desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de ácido valproico / 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 ácido valproico. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de ácido valproico.
etossuximida: o ácido valproico inibe o metabolismo de etossuximida. A administração de uma dose única de etossuximida de 500 mg com ácido valproico (800 a 1600 mg/dia) a voluntários sadios (n=6), 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 ácido valproico / 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 ácido valproico (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 ácido valproico. Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com ácido valproico.
fenobarbital: o ácido valproico inibe o metabolismo do fenobarbital. A coadministração de ácido valproico / 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 ácido valproico. Há evidências de depressão grave do SNC, com ou sem elevações significativas das concentrações séricas de barbiturato ou de ácido valproico. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbituratos deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida, quando necessário.
fenitoína: o ácido valproico desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração de ácido valproico (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 ácido valproico. Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de ácido valproico e fenitoína em pacientes com epilepsia. 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 ácido valproico com fenobarbital.
propofol: uma interação clinicamente significante entre ácido valproico e propofol pode ocorrer levando a um aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando coadministrado com ácido valproico, a dose de propofol deve ser reduzida.
nimodipino: tratamento concomitante de nimodipino com ácido valproico pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 ácido valproico. A relevância clínica desse fato é desconhecida.
Canabidiol: em pacientes de todas as idades que recebem concomitantemente ácido valproico / valproato e canabidiol com doses de 10 a 25 mg/kg, estudos clínicos relataram aumentos da ALT três vezes maior que o limite normal superior em 19% desses pacientes.
Interação medicamentosa entre ácido valproico / valproato e canabidiol pode resultar em um risco aumentado de elevação das transaminases hepáticas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O monitoramento hepático adequado deve ser realizado quando o ácido valproico / valproato é usado com canabidiol e redução de doses ou descontinuação devem ser consideradas em caso de anomalias significativas dos parâmetros hepáticos.
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 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 relatado início de hipotermia.
varfarina: em um estudo "in vitro", o ácido valproico / 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 ácido valproico 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 ácido valproico (250 ou 500 mg a cada 8 horas); a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.
quetiapina: a coadministração de ácido valproico e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.
clozapina: o tratamento concomitante com clozapina e ácido valproico pode aumentar o risco de neutropenia. Quando essa associação for necessária, é recomendado monitoramento cuidadoso desse paciente.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica
paracetamol: o ácido valproico não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando administrado concomitantemente à três pacientes com epilepsia.

lítio: a coadministração de ácido valproico (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, duas vezes ao dia) concomitante com ácido valproico (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.

Exame laboratorial: o ácido valproico / valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Ingestão concomitante com outras substâncias: DEPAKENE® não deve ser ingerido com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC). Proteger da luz e umidade.
Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa 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® 250mg: cápsula flexível, de formato oval e de coloração metade laranja opaco e metade laranja claro. É insípida e possui odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
As cápsulas de DEPAKENE® deverão ser engolidas inteiras, sem mastigar, para evitar irritação local da boca e garganta.

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil: a terapia com ácido valproico deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia. O tratamento com ácido valproico somente deve ser iniciado em crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes. O ácido valproico deve ser prescrito e dispensado em conformidade com as medidas de prevenção à gravidez, conforme descrito no item 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. Após o médico especialista determinar que a paciente está adequada, preferencialmente, o ácido valproico deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível utilizar a formulação de liberação prolongada. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

DEPAKENE® é indicado como monoterapia ou terapia adjuvante em crises complexas parciais em pacientes adultos e pediátricos acima de dez anos e em crises de ausência simples e complexa. Como a dosagem de ácido valproico é titulada para cima, as concentrações de fenobarbital, carbamazepina e/ou fenitoína podem ser afetadas. Os pacientes devem iniciar a terapia na monoterapia, conversão para monoterapia ou dose a ser acrescentada no tratamento adjuvante com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia.
Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada, os níveis plasmáticos deverão ser medidos para avaliar se estão ou não dentro dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100 mcg/mL). Não existem dados sobre a segurança do ácido valproico / valproato para uso de doses maiores do que 60 mg/kg/dia.

Convulsões parciais complexas (CPC)
Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.
Monoterapia (tratamento inicial): o ácido valproico não foi estudado sistematicamente como tratamento inicial. A probabilidade de ocorrer trombocitopenia aumenta significativamente com concentração plasmática total de ácido valproico / valproato acima de 110 mcg/mL em mulheres e 135 mcg/mL em homens. O benefício de melhor

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

controle das convulsões com doses mais elevadas deve ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de reações adversas.

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

Tratamento adjuvante: se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada. Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do ácido valproico, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o ácido valproico / valproato pode interagir com essas substâncias ou outros antiepilépticos comumente administrados, bem como com outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepilépticos concomitantes durante a fase inicial do tratamento.

Crises de 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 ácido valproico / valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas.
Na medida em que a dose do ácido valproico é titulada para cima, as concentrações sanguíneas do fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas.

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

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepilépticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epiléptico, seguido de má oxigenação cerebral e risco à vida. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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

Pacientes com insuficiência renal: pode ser necessária a diminuição de dose em pacientes com insuficiência renal ou aumentar a dose em pacientes sob tratamento de hemodiálise. O ácido valproico é dialisável (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A dose deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico do paciente.

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

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de ácido valproico / valproato ≥110 mcg/mL (mulheres) ou ≥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.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas a seguir possivelmente relacionadas ao ácido valproico estão exibidas conforme classificação do sistema MedDRA. A frequência de reações adversas está classificada conforme abaixo:

Frequência das Reações Adversas	**Parâmetros**
≥ 1/10 (≥ 10%)	muito comum
≥ 1/100 e < 1/10 (≥ 1% e < 10%)	comum (frequente)
≥ 1/1.000 e < 1/100 (≥ 0,1% e < 1%)	incomum (infrequente)
≥ 1/10.000 e < 1/1.000 (≥ 0,01% e < 0,1%)	rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara
Não pode ser estimada	desconhecida

Sistemas	**Frequência**	**Reação adversa**
Alterações congênitas, hereditárias e genéticas	Más formações congênitas e distúrbios de desenvolvimento – ver item 5. Advertências e Precauções.	
	Desconhecida	Porfiria aguda
	Comum	Trombocitopenia

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia, trombocitopenia púrpura.
	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplástica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia, inibição da agregação plaquetária.
Investigações	Comum	Aumento de peso, perda de peso.
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase[1], aumento do aspartato aminotransferase[1], aumento creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo[1], aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga, anormalidade de testes de função do fígado[1], aumento de iodo ligado à proteína, diminuição da contagem de glóbulos brancos.
	Desconhecida	Forma adquirida ou pseudo-anomalia de Pelger-Huët[14]
		Aumento de bilirrubina sérica[1], diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide.
Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência, tremor
	Comum	Amnesia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala.
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia[2], hipercinesia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão[3], estupor, discinesia tardia, alteração na visão.
	Desconhecida	Asteríxis, atrofia cerebelar[4], atrofia cerebral[4], desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkisonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas, sedação[5]
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido
	Incomum	Surdez[6], distúrbio auditivo, hiperacusia, vertigem.
	Desconhecida	Dor de ouvido
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia, epistaxe.
	Desconhecido	Efusão pleural
Alteração gastrointestinal	Muito comum	Náusea[7]
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia[7], flatulência, vômitos[7].
	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite[8], tenesmo retal, hipersecreção salivar.
	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofia gengivais, aumento da glândula parótida.
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematúria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária.
	Desconhecida	Enurese, síndrome Fanconi[9], falência renal, nefrite túbulo-intersticial.
	Comum	Alopecia[10], equimose, prurido, *rash* cutâneo.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Alteração nos tecidos e pele	Incomum	Acne, Angioedema, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias, seborreia.
	Desconhecida	Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (Síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, Hiperpigmentação, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrolise epidérmica tóxica.
Alteração tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum	Espasmo muscular, convulsão muscular, fraqueza muscular.
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico.
Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo[11], hipotireoidismo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
Alteração do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite, Aumento do apetite.
	Incomum	Hipercalemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteinemia.
	Desconhecida	Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, Hipocarnitinemia (ver itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), resistência à insulina, obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele
	Desconhecida	Síndrome mielodisplástica
Desordens vasculares	Incomum	Hipotensão ortostática, palidez, desordem vascular periferal, vasodilatação.
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum	Astenia
	Comum	Alteração na marcha, edema periférico.
	Incomum	Dor no peito, edema facial, pirexia.
	Desconhecida	Hipotermia
Alteração hepatobiliar	Desconhecida	Hepatotoxicidade
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Incomum	Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia, hemorragia vaginal.
	Desconhecida	Aumento das mamas, galactorréia, infertilidade masculina[12], menstruação irregular, ovário policístico.
Alteração psiquiátrica	Comum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal.
	Incomum	Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade, transtorno de personalidade.
	Desconhecido	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de aprendizagem, transtorno psicótico.
Alteração cardíaca	Incomum	Bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia.
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia, diplopia

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose, fotofobia, deficiência visual.
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade.
Infecção e infestações	Comum	Infecção
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite, sinusite.
	Desconhecida	Otite média, pneumonia, infecção do trato urinário.
Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão

1 Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.
2 Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com ácido valproico sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de ácido valproico / valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.
3 Considerar crises graves e verificar item 5. Advertências e Precauções.
4 Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao ácido valproico em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.
5 Observado que pacientes recebendo somente ácido valproico mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepilépticos.
6 Reversíveis ou irreversíveis.
7 Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.
8 Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.
9 Observada primariamente em crianças.
10 Reversíveis.
11 Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrógeno.
12 Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de esperma, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.
13 Casos isolados de morfologia adquirida de Pelger-Huet.
Reconhecer isso é crucial para a descontinuação do ácido valproico / valproato, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.
14 Casos isolados de anomalia adquirida de Pelger-Huet. Reconhecer isso é crucial para a descontinuação do ácido valproico / valproato, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.

População pediátrica
O perfil de segurança do ácido valproico / valproato na população pediátrica é comparável ao dos adultos, mas alguns efeitos adversos as reações são mais graves ou observadas principalmente na população pediátrica. Existe um risco particular de lesão hepática grave em bebês e crianças pequenas, especialmente com idade inferior a três

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

anos. Crianças pequenas também estão em risco particular de pancreatite. Esses riscos diminuem com o aumento da idade (consulte a Seção 5).
Transtornos psiquiátricos, como agressão, agitação, perturbação da atenção, comportamento anormal, hiperatividade psicomotora e distúrbio de aprendizagem são observados principalmente na população pediátrica.

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 à empresa e ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses de ácido valproico acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes têm se recuperado de níveis plasmáticos de ácido valproico / valproato tão altos quanto 2120 mcg/mL.
A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® pode resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.
Em caso de superdosagem de ácido valproico / valproato resultando em hiperamonemia, a carnitina pode ser administrada por via intravenosa para tentar normalizar os níveis de amônia.
Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada à proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário.
O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de ácido valproico / valproato sobre o SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do ácido valproico, deve ser usada com cautela.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0553.0315

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

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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905

T + 55 (11) 5536-7000

ABBOTT CENTER
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

BU 32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/10/2026.



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905

T + 55 (11) 5536-7000

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Depakene®

(valproato de sódio)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Xarope

50mg/mL

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
DEPAKENE®
valproato de sódio 50mg/mL

APRESENTAÇÃO
DEPAKENE® (valproato de sódio) xarope de 50 mg/mL: embalagem com 1 frasco de 100 mL e um copo dosador.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL do xarope de DEPAKENE® 50 mg/mL contém:
valproato de sódio..... 57,624 mg
(equivalente a 50 mg de ácido valproico)
Excipientes: glicerol, metilparabeno (E218), propilparabeno (E216), sacarose, sorbitol, vanilina, corante vermelho allura 129, sabor cereja artificial, água purificada, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Epilepsia: DEPAKENE® (valproato de sódio) é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.
DEPAKENE® também é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.
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 continuaram a apresentar oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepiléticas originais, divalproato de sódio ou placebo.
Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos por um total de 16 semanas. A Tabela 1 descreve os achados.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Tabela 1 Estudo de Terapia Adjuvante Incidência Média de CPC por 8 semanas			
Tratamento ADD-ON	**Número de Pacientes**	**Incidência no início**	**Incidência Experimento**
Divalproato de sódio	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5
*Redução estatisticamente significativa no início maior para divalproato de sódio do que em placebo no nível $p \leq 0,05$.			

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

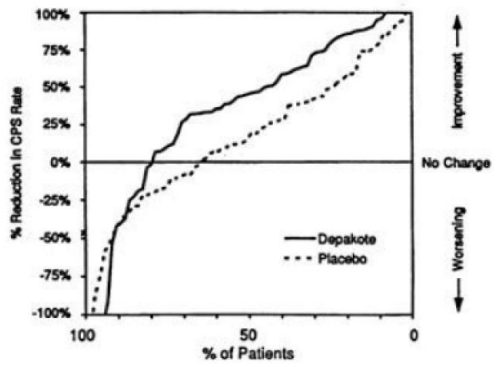


Figura 1

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepilética. O estudo comparou a incidência de CPCs entre os pacientes randomizados para receber altas ou baixas doses de tratamento. Os pacientes foram selecionados para participarem dos estudos somente se:
1) apresentaram duas ou mais CPCs por quatro semanas, durante um período de oito a doze semanas de monoterapia com doses adequadas de anti-epiléticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona); e
2) pacientes que passaram por uma transição de duas semanas bem-sucedida para divalproato de sódio.
Os pacientes foram então submetidos à ingestão das doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepilética concomitante, por um período de 22 semanas. Porém, menos de 50% dos pacientes finalizaram os estudos. Nos pacientes convertidos à monoterapia com divalproato de sódio, a média total das concentrações de valproato durante a monoterapia foram de 71 e 123 mcg/mL para a dose baixa e dose alta, respectivamente. A Tabela 2 apresenta os achados para todos os pacientes randomizados que passaram por pelo menos uma avaliação pós-randomização.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 ≤ 0,05.			

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

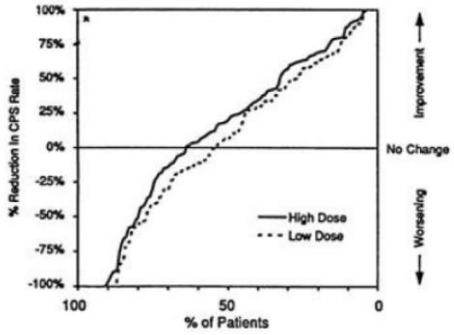


Figura 2

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 ≤75 x 10^9 plaquetas por litro. Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno da 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 ≥110 mcg/mL em mulheres ou ≥135 mcg/mL em homens.

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.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 ureia sanguínea.

Valproato é contraindicado durante a gravidez, a menos que não exista tratamento alternativo adequado.

Valprato é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar, a menos que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas.

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
O valproato de sódio é sal de sódio do ácido valproico e quimicamente designado como sódio 2-propilpentanoato. O valproato de sódio tem peso molecular é 166,2. Ele é um pó cristalino essencialmente branco, sem odor e deliquescente.

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

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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização do estado clínico e concentração plasmática do valproato.

Distribuição:
Ligação às proteínas: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/mL para 18,5% com concentração de 130 mcg/mL. A ligação proteica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros medicamentos (por exemplo, ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida).

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

Transferência placentária
O valproato atravessa a barreira placentária em espécies animais e em humanos:
- Em espécies animais, o valproato atravessa a placenta, numa extensão similar como em humanos.
- Em humanos, várias publicações avaliaram a concentração de valproato no cordão umbilical de neonatos no parto. A concentração sérica de valproato no cordão umbilical, que é representativa da concentração sérica nos fetos, foi semelhante ou ligeiramente superior à das mães.

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

Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretada na urina. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m^2 e 11 L/1,73 m^2, respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m^2 e 92 L/1,73 m^2, respectivamente. A meia vida terminal média para a monoterapia com valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilépticos deverá ser mais rigorosa sempre que um outro antiepiléptico for introduzido ou retirado.

Populações especiais
Neonatos em recém-nascidos e crianças com até 2 meses de idade, a depuração do valproato está diminuída em comparação com os adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças abaixo de dez dias variou de 10 a 67 horas em comparação com uma variação de 7 a 13 horas em crianças maiores que dois meses.
Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, mL/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças e adolescentes têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.
Com base na literatura publicada, em pacientes pediátricos com idade inferior a 10 anos, a depuração sistêmica de valproato varia com a idade.
Em crianças de 2 a 10 anos, a depuração de valproato é 50% maior do que em adultos.
Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos.
Gênero: não há diferenças no *clearance* da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal ente homens e mulheres (4,8 ± 0,17 e 4,7 ± 0,07 L/h/1,73m^2, respectivamente).
Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do valproato não foram estudados.
Doenças hepáticas: Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.
Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 mL/minuto). No entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa. Para mais orientações consultar o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.
Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a concentração não linear de valproato ligado à proteína, o qual afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/mL para 18,5% em 130 mcg/mL. Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.
Epilepsia: o intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100 mcg/mL de valproato total, embora alguns pacientes possam ser controlados com menores ou maiores concentrações plasmáticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DEPAKENE® é contraindicado para menores de 10 anos de idade.
DEPAKENE® é contraindicado para uso por pacientes com:

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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Testes laboratoriais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, 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. Antes de cirurgias eletivas, recomenda-se que os pacientes que estão recebendo valproato de sódio sejam monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação.

Recomendações: 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 valproato 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. O valproato de sódio 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 de sódio. 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 de sódio ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

A frequência de efeitos adversos (particularmente o aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia) podem ser dose-relativos. O benefício terapêutico que pode acompanhar as doses mais altas deve, portanto, ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de efeitos adversos.

Parece prudente não usar valproato de sódio em pacientes com traumatismo craniano agudo para profilaxia de convulsões pós-traumáticas até informações adicionais disponíveis.

Hepatotoxicidade/Disfunção hepática:

Condições de ocorrência: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo valproato de sódio. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando valproato de sódio for administrado em pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, pacientes com doenças metabólicas congênitas incluindo distúrbios mitocondriais, como deficiência de carnitina, distúrbios do ciclo da ureia, mutações no gene POLG (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), 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 (controle da convulsão) 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.

Sinais sugestivos: Hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômitos. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas.
Detecção: testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses, de terapia em pacientes de risco (consulte o item 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). 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. 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.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática cada 6 meses.

Pacientes com suspeita ou conhecida doença mitocondrial: insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.
Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado a encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.
Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Pancreatite: casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato de sódio. 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. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos que dor abdominal, náusea, vômitos e/ou anorexia, podem ser sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o valproato de sódio deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

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. Qualquer um que leve em consideração a prescrição do valproato 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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 e responsáveis 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: o uso concomitante de ácido valpróico com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado.

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 mcg/mL (mulheres) ou $\geq$ 135 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.

Uso em pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo:
Um estudo observacional retrospectivo de segurança pós-autorização (PASS) sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com valproato em monoterapia nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco naqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam em monoterapia. No entanto, outros estudos não sugerem um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento após exposição paterna ao valproato em monoterapia. Assim, as evidências disponíveis são inconsistentes e o papel causal do valproato não está estabelecido (ver seção de Gravidez).

O paciente do sexo masculino deve ser orientado:

- Não doar esperma durante o tratamento e durante 3 meses após a interrupção do tratamento;
- Da necessidade de consultar o seu médico para discutir opções alternativas de tratamento, assim que planeia ter um filho e antes de interromper a contracepção;
- Que ele e a sua parceira devem contatar o seu médico para aconselhamento em caso de gravidez se ele tiver utilizado valproato nos 3 meses anteriores à concepção; e
- O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.

O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.

Há necessidade de revisões regulares por parte do médico para avaliar se o valproato continua a ser o tratamento mais adequado para o paciente e discutir alternativas de tratamento adequadas com o paciente. Isto é particularmente importante se o paciente do sexo masculino estiver planejando conceber um filho e, neste caso, antes de interromper a contracepção.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Apesar das limitações do estudo PASS, por precaução, o prescritor deve informar os doentes do sexo masculino deste risco potencial e considerar se o valproato continua a ser o tratamento mais adequado.

Os prescritores devem discutir com a paciente a necessidade de contracepção eficaz, inclusive para a parceira, durante o uso de valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento.

O responsável pela comercialização do medicamento fornece materiais educativos aos profissionais de saúde.
Um guia do paciente deve ser fornecido a todos os homens com potencial reprodutivo que usam valproato.

Hiperamonemia: foi relatada hiperamonemia em associação com a terapia com valproato de sódio 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. Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato de sódio 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.
Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato de sódio deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU) e risco de Hiperamonemia: 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 de sódio, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:
1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável, ou história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de ureia sanguínea, evacuação proteica;
3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES e item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – subitens Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato; Pacientes com risco de hipocarnitinemia e Hepatotoxicidade/Disfunção hepática).

Pacientes com risco de hipocarnitinemia:
A administração de valproato pode desencadear a ocorrência ou agravamento de hipocarnitinemia que pode resultar em hiperamonemia (que pode levar a encefalopatia hiperamonêmica). Outros sintomas como toxicidade hepática, hipoglicemia hipocetótica, miopatia incluindo cardiomiopatia, rabdomiólise e síndrome de Fanconi foram observados, principalmente em pacientes com fatores de risco para hipocarnitinemia ou hipocarnitinemia pré-existente. O valproato pode diminuir os níveis de carnitina no sangue e nos tecidos e, portanto, prejudicar o metabolismo mitocondrial, incluindo o ciclo mitocondrial da ureia. Pacientes com risco aumentado de

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

hipocarnitinemia sintomática quando tratados com valproato incluem pacientes com distúrbios metabólicos, como distúrbios mitocondriais relacionados à carnitina (consulte também Advertências para pacientes com doença mitocondrial conhecida ou suspeita e distúrbios do ciclo da ureia e risco de hiperamonemia), deficiência na ingestão nutricional de carnitina, pacientes com menos de 10 anos de idade, uso concomitante de medicamentos conjugados com pivalato ou de outros antiepilépticos.
Os pacientes devem ser alertados para relatar imediatamente quaisquer sinais de hiperamonemia, como ataxia, alteração da consciência, vômitos, para investigação adicional. A suplementação de carnitina deve ser considerada quando forem observados sintomas de hipocarnitinemia.
Pacientes com deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida e corrigida para hipocarnitinemia devem ser tratados com valproato somente se os benefícios do tratamento com valproato superarem os riscos nesses pacientes e não houver alternativa terapêutica adequada. Nesses pacientes, deve ser implementado monitoramento rigoroso para recorrência de hipocarnitinemia.
Pacientes com deficiência de carnitina palmitoiltransferase (CPT) tipo II subjacente devem ser alertados sobre o maior risco de rabdomiólise ao tomar valproato. A suplementação de carnitina deve ser considerada nesses pacientes. (veja também os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 9. REAÇÕES ADVERSAS e 10. SUPERDOSE).

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: 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. 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 valproato de sódio pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis.

Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35ºC tem sido relatada em associação com a terapia com valproato de sódio 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. Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a análise dos níveis de amônia no sangue.

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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Reações adversas cutâneas graves e Angioedema: reações adversas cutâneas graves (SCARs), também conhecida como síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), eritema multiforme e angioedema, foram relatadas em associação com o tratamento com ácido valproico / valproato. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto. Caso sejam observados sinais de SCAR ou angioedema, é necessária uma avaliação imediata e o tratamento deve ser interrompido se o diagnóstico de SCAR ou angioedema for confirmado.

Este medicamento contém:

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

Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de diabetes. Contém sacarose.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose e insuficiência de sacarose-isomaltase.
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, os pacientes devem consultar o seu médico imediatamente.

Produtos contendo estrogênio: O valproato não reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais. (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)

Carcinogênese: Foram conduzidos estudos de dois anos de duração de carcinogenicidade em camundongos e ratos os quais receberam doses orais de valproato de 80 e 160 mg/kg/dia (que são as doses máximas toleradas nestas espécies, mas inferiores à dose máxima recomendada em humanos com base na área da superfície corporal). Foram observados fibrossarcomas em ratos machos e carcinoma hepatocelular e adenomas bronquíoloalveolares em camundongos machos em incidência ligeiramente superior do que os estudos controles simultâneos, mas comparáveis ao dados históricos de controle.

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, *sister-chromatide exchange*) em um estudo citogenético “in vivo” em ratos. O valproato não foi mutagênico em bactérias (teste de Ames) ou em células L5178Y de linfoma de camundongo no local da timidina quinase (ensaio de linfoma de rato) e não induziu atividade de reparo do DNA na cultura primária de hepatócitos de rato. Valproato não induziu aberrações cromossômicas na medula óssea de ratos ou efeitos letais dominantes em camundongos após administração oral. Na literatura, após exposição intraperitoneal ao valproato, foram relatados aumento da incidência de danos ao DNA e cromossomos (quebras de fita de DNA, aberrações cromossômicas ou micronúcleos) em roedores. No entanto, a relevância dos resultados obtidos com a via intraperitoneal como via de administração é desconhecida.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Foram observadas incidências estatisticamente mais altas de troca de cromátide irmã (SCE) em pacientes expostos ao valproato em comparação com indivíduos saudáveis não expostos ao valproato.
Entretanto, esses dados podem ter sido impactados por fatores de confusão. Dois estudos publicados examinando a frequência da SCE em pacientes epiléticos tratados com valproato versus pacientes epilépticos não tratados forneceram resultados contraditórios. O significado biológico desse aumento não é conhecido.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento: efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Em camundongos, ratos e coelhos, a exposição in utero ao valproato induziu a uma diminuição no peso fetal dose dependente, restrição do crescimento intrauterino e redução no comprimento da cabeça e nádega em comparação com animais não expostos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatadas em descendentes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição in utero a doses/exposições clinicamente relevantes de valproato. Em camundongos, mudanças comportamentais também foram observadas na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda in utero da primeira geração. A relevância dessas descobertas para humanos é desconhecida.

Alteração de fertilidade: em estudos de toxicidade sub-crônica/crônica anormalidade naespermatogênese ou degeneração/atrofia testicular e uma diminuição do peso dos testículos foram relatados em ratos e cães adultos após administração oral a partir de doses de 400 mg/kg/dia e 150 mg/kg/dia, respectivamente, e os níveis de doses em que não foram observados efeitos adversos relacionados a achados testiculares foram de 270 mg/kg/dia em ratos adultos e 90 mg/kg/dia em cães adultos.. Em estudos de fertilidade em ratos, o valproato em doses de até 350 mg/kg/dia alterou o desempenho reprodutivo masculino.
Em ratos juvenis, a diminuição do peso dos testículos só foi observada em doses superiores ao máximo tolerado (de 240 mg/kg/dia por via intraperitoneal ou intravenosa) e sem nenhuma mudança histopatológica associada. Nenhum efeito foi observado sobre os órgãos reprodutivos masculinos em doses toleradas (até 90 mg/kg/dia). A relevância dos achados testiculares para a população pediátrica é desconhecida.

Efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatados em filhotes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição *in utero* a doses / exposições de valproato clinicamente relevantes. Em ratos, mudanças comportamentais também foram observados na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda no útero da primeira geração. A relevância desses achados para os seres humanos é desconhecida. O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.

Amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato de sódio. A administração de valproato de sódio pode afetar a fertilidade em homens. Nos poucos casos em que o valproato foi trocado / descontinuado ou a dose diária reduzida, a diminuição em potencial de fertilidade masculina foi relatada como reversível na maioria, mas não em todos os casos, e concepções bem-sucedidas também foram observadas.

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 preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Sonolência em idosos: um estudo em pacientes idosos com demência revelou sonolência relacionada à droga e interrupção da sonolência. A dose inicial deve ser reduzida nesses pacientes e as reduções de dosagem ou a descontinuação devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva.
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 indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o valproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valproico não ligado e total desejados. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valproico. A interpretação das concentrações de ácido valproico em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, valproato de sódio só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes. Este grupo mais antigo de pacientes deve ser monitorado de perto durante o tratamento com valproato de sódio para o desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliações clínicas regulares e monitoramento do teste da função hepática.
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/m^2. Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m^2.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes:
o valproato de sódio tem um alto potencial teratogênico e crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico.
O médico deve assegurar que:

- as circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos;
- o potencial de gravidez seja avaliado para todas as pacientes do sexo feminino;
- a paciente entenda e reconheça os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino;
- a paciente entenda e reconheca o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas a valproato de sódio no útero.
- a paciente entenda a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade;
- a paciente seja aconselhada em relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com valproato de sódio;

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

- a paciente entenda a necessidade de revisões regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em epilepsia;
- a paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos;
- a paciente entenda os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato de sódio e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida;
- a paciente receba um guia do paciente.

Essas condições também devem ser avaliadas para mulheres que não são sexualmente ativas a não ser que o médico considere que existem razões convincentes que indiquem que não existe risco de gravidez.

Crianças e adolescentes do sexo feminino:

- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informá-lo assim que a paciente utilizando valproato de sódio fique menstruada pela primeira vez (menarca);
- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino;
- o médico responsável também deve informá-los sobre o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas ao valproato de sódio no útero.
- para essas pacientes, o médico especialista deve reavaliar anualmente a necessidade da terapia com valproato de sódio e considerar alternativas para o tratamento. Caso o valproato de sódio seja o único tratamento adequado, a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes e todas as outras medidas anteriormente descritas devem ser discutidas com a paciente e os pais/responsáveis. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes que a paciente esteja sexualmente ativa.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com DEPAKENE®.

Contracepção: mulheres em idade fértil que estejam utilizando valproato de sódio devem utilizar métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com o produto. Essas pacientes devem estar providas de informações completas quanto à prevenção a gravidez e devem ser orientadas quanto ao risco da não utilização de métodos contraceptivos efetivos. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão quanto a escolha do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e aderência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenorreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisão anual do tratamento: deve ser realizada preferencialmente com um médico especialista. O médico deve revisar o tratamento pelo menos anualmente quando o valproato de sódio foi a escolha mais adequada para a paciente. O médico deverá garantir que a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino.

Planejamento da gravidez:

- Para a indicação de Epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravide, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com valproato de sódio e considerar alternativas terapêuticas. O

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos. Se a transição de tratamento não for possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto aos riscos do uso de valproato de sódio para o bebê para suportar a paciente quanto a decisão de fazer um planejamento familiar.

Se, apesar dos riscos conhecidos de valproato de sódio na gestação e após uma avaliação cuidadosa levando em consideração tratamentos alternativos, em circunstâncias excepcionais a paciente grávida poderá receber valproato de sódio para o tratamento de epilepsia. Nesse caso recomenda-se que seja prescrita a menor dose eficaz, dividida em diversas doses menores a serem administradas durante o dia. É preferível a escolha da formulação de liberação prolongada para se evitar altos picos de concentração plasmática.

Caso a paciente engravide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternais e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte para a mãe e para o bebê.
Todas as pacientes expostas ao valproato de sódio durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações.
As evidências disponíveis não indicam que a suplementação com folato antes da gestação possa prevenir o risco de defeitos no tubo neural, que podem ocorrer em qualquer gestação.

O farmacêutico deve garantir que a paciente seja aconselhada a não descontinuar o tratamento com valproato de sódio e consultar o médico imediatamente caso esteja planejando engravidar ou engravide.

Materiais educacionais: como forma de esclarecer os profissionais de saúde e os pacientes quanto à exposição ao valproato de sódio, a Abbott providenciará materiais educacionais como um Guia Médico para reforçar as precauções do uso do produto. Além disso, providenciará um Guia do Paciente quanto ao uso em mulher em idade fértil e os detalhes sobre os programas de prevenção à gravidez. O Guia do Paciente deverá estar disponível para todas as pacientes em idade fértil utilizando valproato de sódio.

Para tratamento de Epilepsia:
Categoria de risco: D
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenção: Contém o corante vermelho allura 129 que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

Teratogenicidade e efeitos de desenvolvimento da exposição feminina e masculina

Risco de exposição à gravidez relacionado ao valproato

Verificou-se que o valproato atravessa a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos.

Risco de gravidez relacionada ao valproato de sódio: em mulheres**,** o valproato de sódio administrado como monoterapia ou como politerapia está frequentemente associado à uma gestação anormal. Dados disponíveis mostram um risco maior de malformações congênitas graves e distúrbios no neurodesenvolvimento em com amonoterapia ou politerapia com valproato de sódio (concomitantemente com outros medicamentos antiepilépticos) em comparação com a população não exposta ao valproato de sódio.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Risco para filhos de pais tratados com valproato de sódio: um estudo observacional retrospectivo com registros médicos eletrônicos em 3 países nórdicos europeus sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças (de 0 a 11 anos de idade), nascidas de homens tratados com valproato em monoterapia nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco naqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

O risco cumulativo ajustado de transtornos do neurodesenvolvimento variou entre 4,0% a 5,6% no grupo utilizando valproato comparado a variação de 2,3% a 3,2% do grupo de exposição à monoterapia composta de lamotrigina/levetiracetam.

A taxa de risco ajustada (HR) agrupada para transtornos do neurodesenvolvimento em geral obtida globalmente a partir da meta-análise dos conjuntos de dados foi de 1,50 (95% IC: 1,09, 2,07). Devido às limitações do estudo, não é possível determinar qual dos subtipos de transtornos do neurodesenvolvimento (transtorno do espectro do autismo, deficiência intelectual, transtorno de comunicação, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios do movimento) contribui para o aumento geral do risco de transtornos do neurodesenvolvimento.

O risco para crianças nascidas de homens que interromperam o uso de valproato pelo menos 3 meses antes da concepção (ou seja, permitindo uma nova espermatogênese sem exposição ao valproato) não é conhecido.
Outros estudos observacionais baseados na população não mostraram um risco aumentado de transtorno do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com valproato em monoterapia nos 3 a 4 meses anteriores à concepção, em comparação com homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam em monoterapia.

Diferenças no desenho do estudo, incluindo o controle de fatores de confusão e a seleção da população, podem contribuir para as diferenças nos resultados do estudo. Além disso, os dados disponíveis sugerem que outros fatores além da exposição ao valproato, incluindo doenças paternas subjacentes, podem contribuir para a associação observada. No geral, as evidências sobre um risco aumentado de transtorno do neurodesenvolvimento em filhos de pais tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção são inconsistentes, e o papel causal do valproato não está estabelecido.

Opções terapêuticas alternativas e a necessidade de contracepção eficaz durante o uso de valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento devem ser discutidas regularmente com pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Más formações congênitas decorrentes da exposição no útero: uma meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstrou que aproximadamente 11% das crianças filhas de mulheres epilépticas expostas a monoterapia com valproato de sódio durante a gravidez tiveram graves más formações congênitas. Isso é maior do que o risco de más formações na população em geral (cerca de 2-3%). O risco de más formações congênitas maiores em crianças após exposição uterina à politerapia de antiepiléptico incluindo valproato de sódio é maior do que com politerapia de antiepiléptico sem valproato de sódio. Esse risco é dose-dependente para a monoterapia de valproato de sódio e dados disponíveis sugerem que é dose-dependente para a politerapia com valproato de sódio. No entanto, uma dose limite para a qual não exista risco não pode ser estabelecida baseada nos dados disponíveis. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

A exposição no útero ao valproato de sódio pode resultar em má formação ocular (incluindo coloboma, microftalmos) que foram reportados juntamente com outras más formações congênitas. Essa má formação ocular pode afetar a visão.

A exposição no útero ao valproato de sódio também pode resultar em deficiência/perda auditiva devido a malformações da orelha e/ou nariz (efeito secundário) e/ou devido à toxicidade direta na função auditiva. Os casos descrevem surdez unilateral e bilateral ou deficiência auditiva. Monitoramento de sinais e sintomas de ototoxicidade é recomendado.

Transtornos de neurodesenvolvimento decorrentes da exposição no útero: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato de sódio em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco de distúrbios no neurodesenvolvimento (incluindo autismo) parece ser dose-dependente, quando usado o valproato de sódio é utilizado em monoterapia mas uma dose limite para a qual não exista risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. Quando valproato de sódio é administrado em politerapia com outros medicamentos antiepilépticos durante a gestação, os riscos de distúrbios de neurodesenvolvimento no feto foram também significativamente maiores quando comparados com crianças da população em geral ou nascidos de mães epilépticas não-tratadas. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída.
Quando valproato de sódio é administrado em monoterapia, estudos em crianças em idade pré-escolar, expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios no desenvolvimento primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória, possivelmente indicando distúrbios no desenvolvimento neurológico. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato de sódio 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 sódio 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 de sódio 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. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) (aproximadamente 1,5 vezes) comparado com a população em geral.

Baixo peso ao nascer para a idade gestacional devido à exposição no útero: A exposição no útero ao valproato pode levar a um baixo peso ao nascer para a idade gestacional. Em estudos pré-clínicos, foi demonstrada uma redução do peso fetal relacionada à dose em animais expostos ao valproato no útero em comparação com animais não expostos. Estudos epidemiológicos relataram uma redução no peso médio ao nascer e maior risco de nascer com baixo peso ao nascer (<2500 gramas) ou pequeno para a idade gestacional (definido como peso ao nascer abaixo do 10º percentil corrigido para a idade gestacional, estratificado por sexo) para crianças expostas ao valproato no útero em comparação com crianças não expostas ou expostas à lamotrigina. Os dados disponíveis em humanos não permitem concluir sobre um potencial efeito relacionado à dose.

Risco em neonatos:

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

- 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 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 hipercinésia, 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 de sódio 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 de sódio. 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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com ácido valproico e até 2 semanas após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis das glicuroniltransferases (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas maiores e concentrações mais altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepilépticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato, porque a oxidação mediada por microssomos do citocromo P450 é uma via metabólica secundária

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 indutores 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 de sódio 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 de sódio. A fração livre de valproato de sódio aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato de sódio, administrado como monoterapia. A via da β-oxidação consistindo de 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico, e 3-ceto ácido valproico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o valproato de sódio foi administrado sozinho, para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato de sódio e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.
antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significante na concentração sérica de valproato de sódio 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 valproato de sódio devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de valproato de sódio caia significativamente ou haja piora no controle das crises.
colestiramina: colestiramina pode levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de ácido valproico quando coadministrados
contraceptivos hormonais contendo estrogênio: contraceptivos hormonais contendo estrogênio podem aumentar o *clearance* do valproato o que pode diminuir a concentração de valproato e aumentar a frequência de crises epiléticas. Recomenda-se que os médicos monitorem os níveis séricos de valproato e sua resposta clínica quando houver introdução ou retirada de medicamentos contendo estrogênio, preferencialmente durante os intervalos do ciclo de contraceptivos hormonais (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de 1200 mg/dia de felbamato com valproato de sódio 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 de sódio. 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 de sódio pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.
Dipirona: pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar na eficácia clínica do valproato potencialmente diminuída. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle da convulsão ou controle do humor) e considerar monitoramento dos níveis séricos de valproato conforme apropriado.
Metotrexato: Alguns relatos de casos descrevem uma diminuição significativa dos níveis séricos de valproato após a administração de metotrexato, com ocorrência de convulsões. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle de convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato conforme apropriado.
inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir e ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de ácido valproico quando coadministrados.
rifampicina: um estudo de coadministração de dose única de ácido valproico (7 mg/kg), 36 horas após uso diário de rifampicina (600 mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de ácido valproico oral. Neste caso, a dose de ácido valproico deve ser ajustada, quando necessário.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Medicamentos conjugados com pivalato: Administração concomitante de medicamentos conjugados com pivalato e valproato que diminuem os níveis de carnitina (como cefditoreno pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam e pivampicilina) podem desencadear a ocorrência de hipocarnitinemia (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Administração concomitante destes medicamentos com valproato não é recomendada. Pacientes nos quais a coadministração não pode ser evitada devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de hipocarnitinemia.

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 de sódio 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 de sódio (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 de sódio (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 de sódio é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidrase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial influência do valproato de sódio 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 de sódio (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 de sódio e da amitriptilina que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato de sódio e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado para pacientes recebendo valproato de sódio concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato de sódio.
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 valproato de sódio e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.
diazepam: o valproato de sódio 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 de sódio. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato de sódio.
etossuximida: o valproato de sódio inibe o metabolismo de etossuximida. A administração de uma dose única de etossuximida de 500 mg com valproato de sódio (800 a 1600 mg/dia) a voluntários sadios (n=6), foi acompanhada por um aumento de 25% na meia-vida de eliminação da etossuximida e um decréscimo de 15% na sua depuração

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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 de sódio (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 de sódio. Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com valproato de sódio.
fenobarbital: o valproato de sódio 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 de sódio. Há evidências de depressão grave do SNC, com ou sem elevações significativas das concentrações séricas de barbiturato ou de valproato. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbituratos deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida, quando necessário.
fenitoína: o valproato de sódio desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração de valproato de sódio (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 de sódio. Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato de sódio e fenitoína em pacientes com epilepsia. 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 de sódio com fenobarbital.
propofol: uma interação clinicamente significante entre valproato de sódio e propofol pode ocorrer levando a um aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando coadministrado com valproato de sódio, a dose de propofol deve ser reduzida.
nimodipino: tratamento concomitante de nimodipino com valproato de sódio pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.
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 de sódio. A relevância clínica desse fato é desconhecida.
Canabidiol: em pacientes de todas as idades que recebem concomitantemente valproato e canabidiol com doses de 10 a 25 mg/kg e valproato, estudos clínicos relataram aumentos da ALT três vezes maiores que o limite normal superior em 19% desses pacientes. Interação medicamentosa entre valproato e canabidiol pode resultar em um risco aumentado de elevação das transaminases hepáticas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O monitoramento hepático adequado deve ser realizado quando o valproato é usado com canabidiol e redução de doses ou descontinuação devem ser consideradas em caso de anomalias significativas dos parâmetros hepáticos.
topiramato e acetazolamida: administração concomitante do valproato de sódio 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 hiperamonemíaca. A administração concomitante de topiramato com valproato de sódio também foi associada com hipotermia em

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com relatado início de hipotermia.
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 valproato 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 de sódio (250 ou 500 mg a cada 8 horas); a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.
quetiapina: a coadministração de valproato de sódio e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.
clozapina: o tratamento concomitante com clozapina e valproato de sódio pode aumentar o risco de neutropenia. Quando essa associação for necessária, é recomendado monitoramento cuidadoso desse paciente.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica
paracetamol: o valproato de sódio não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando administrado concomitantemente à três pacientes com epilepsia.

lítio: a coadministração de valproato de sódio (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, duas vezes ao dia) concomitante com valproato de sódio (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 valproato de sódio pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.
rufinamida: o valproato de sódio pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de valproato de sódio. Deve-se monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

Exame laboratorial: 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.

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

Ingestão concomitante com outras substâncias: DEPAKENE® não deve ser ingerido com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC). Proteger da luz.
Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 30 meses, a partir da data de fabricação impressa 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® 50mg/mL: líquido límpido, de coloração vermelho-alaranjado a vermelho framboesa, com odor e sabor característico de cereja e livre de partículas.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil: a terapia com valproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia. O tratamento com valproato de sódio somente deve ser iniciado em crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes. O valproato de sódio deve ser prescrito e dispensado em conformidade com as medidas de prevenção à gravidez, conforme descrito no item 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. Após o médico especialista determinar que a paciente está adequada, preferencialmente, o valproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível utilizar a formulação de liberação prolongada. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

DEPAKENE® é indicado como monoterapia ou terapia adjuvante em crises complexas parciais em pacientes adultos e pediátricos acima de dez anos e em crises de ausência simples e complexa. Como a dosagem de valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações de fenobarbital, carbamazepina e / ou fenitoína podem ser afetadas.

Os pacientes devem iniciar a terapia na monoterapia, conversão para monoterapia ou dose a ser acrescentada no tratamento adjuvante com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia.
Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada, os níveis plasmáticos deverão ser medidos para avaliar se estão ou não dentro dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100 mcg/mL). Não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses maiores do que 60 mg/kg/dia.

Convulsões parciais complexas (CPC)
Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.

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 convulsões com doses mais elevadas deve ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de reações adversas.

Conversão para monoterapia: a dose do medicamento antiepilépticos usado concomitantemente, comumente pode ser reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com 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 antiepiléptico concomitante pode ser altamente variável e os pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

Tratamento adjuvante: se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.
Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do valproato de sódio, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o valproato pode interagir com essas substâncias ou

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

outros antiepilépticos comumente administrados, bem como com outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepilépticos concomitantes durante a fase inicial do tratamento.

Crises de ausência simples e complexa: a dose inicial recomendada é de 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, em 5 a 10 mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas ou até que o aparecimento de efeitos colaterais impeça outros aumentos. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.
Não foi estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentrações séricas e efeito terapêutico. Entretanto, as concentrações séricas terapêuticas do valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas.
Na medida em que a dose do valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações sanguíneas do fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas.

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

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepilépticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epiléptico, seguido de má oxigenação cerebral e risco à vida. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

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

Pacientes com insuficiência renal: pode ser necessária a diminuição de dose em pacientes com insuficiência renal ou aumentar a dose em pacientes sob tratamento de hemodiálise. O ácido valpróico é dialisável (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A dose deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico do paciente.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

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

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥110 mcg/mL (mulheres) ou ≥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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir possivelmente relacionadas ao valproato de sódio estão exibidas conforme classificação do sistema MedDRA. A frequência de reações adversas está classificada conforme abaixo:

Frequência das Reações Adversas	**Parâmetros**
≥ 1/10 (≥ 10%)	muito comum
≥ 1/100 e < 1/10 (≥ 1% e < 10%)	comum (frequente)
≥ 1/1.000 e < 1/100 (≥ 0,1% e < 1%)	incomum (infrequente)
≥ 1/10.000 e < 1/1.000 (≥ 0,01% e < 0,1%)	rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara
Não pode ser estimada	Desconhecida

Sistemas	**Frequência**	**Reação adversa**
Alterações congênitas, hereditárias e genéticas	Más formações congênitas e distúrbios de desenvolvimento – ver item 5. Advertências e Precauções.	
	Desconhecida	Porfiria aguda
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia, trombocitopenia púrpura.
	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplástica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia, inibição da agregação plaquetária.
Investigações	Comum	Aumento de peso, perda de peso.
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase[1], aumento do aspartato aminotransferase, aumento creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo[1], aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga, anormalidade de testes de função do fígado[1], aumento de iodo ligado à proteína, diminuição da contagem de glóbulos brancos.
	Desconhecida	Forma adquirida ou pseudo-anomalia de Pelger-Huët [14]

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

		Aumento de bilirrubina sérica[1], diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide.
Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência, tremor
	Comum	Amnesia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala.
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia[2], hipercinesia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão[3], estupor, discinesia tardia, alteração na visão.
	Desconhecida	Asteríxis, atrofia cerebelar[4], atrofia cerebral[4], desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkisonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas, sedação[5]
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido
	Incomum	Surdez[6], distúrbio auditivo, hiperacusia, vertigem.
	Desconhecida	Dor de ouvido
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia, epistaxe.
	Desconhecido	Efusão pleural
Alteração gastrointestinal	Muito comum	Náusea[7]
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia[7], flatulência, vômitos[7].
	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite[8], tenesmo retal, hipersecreção salivar.
	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofia gengivais, aumento da glândula parótida.
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematúria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária.
	Desconhecida	Enurese, síndrome Fanconi[9], falência renal, nefrite túbulo-intersticial.
Alteração nos tecidos e pele	Comum	Alopecia[10], equimose, prurido, *rash* cutâneo.
	Incomum	Acne, Angioedema, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias, seborreia.
	Desconhecida	Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (Síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, Hiperpigmentação, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
Alteração tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum	Espasmo muscular, convulsão muscular, fraqueza muscular.
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico.
Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo[11], hipotireoidismo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
	Comum	Diminuição do apetite, Aumento do apetite.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Alteração do metabolismo e nutrição	Incomum	Hipercalemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteinemia.
	Desconhecida	Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, Hipocarnitinemia (ver itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), resistência à insulina, obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele
	Desconhecida	Síndrome mielodisplástica
Desordens vasculares	Incomum	Hipotensão ortostática, palidez, desordem vascular periferal, vasodilatação.
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum	Astenia
	Comum	Alteração na marcha, edema periférico.
	Incomum	Dor no peito, edema facial, pirexia.
	Desconhecida	Hipotermia
Alteração hepatobiliar	Desconhecida	Hepatotoxicidade
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Incomum	Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia, hemorragia vaginal.
	Desconhecida	Aumento das mamas, galactorréia, infertilidade masculina[12], menstruação irregular, ovário policístico.
Alteração psiquiátrica	Comum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal.
	Incomum	Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade, transtorno de personalidade.
	Desconhecido	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de aprendizagem, transtorno psicótico.
Alteração cardíaca	Incomum	Bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia.
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia, diplopia
	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose, fotofobia, deficiência visual.
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade.
Infecção e infestações	Comum	Infecção
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite, sinusite.
	Desconhecida	Otite média, pneumonia, infecção do trato urinário.
Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão

1 Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

2 Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com valproato de sódio sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.
3 Considerar crises graves e verificar item 5. Advertências e Precauções.
4 Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.
5 Observado que pacientes recebendo somente valproato de sódio mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepilépticos.
6 Reversíveis ou irreversíveis.
7 Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.
8 Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.
9 Observada primariamente em crianças.
10 Reversíveis.
11 Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrógeno.
12 Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de esperma, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.
13 Casos isolados de morfologia adquirida de Pelger-Huet.
Reconhecer isso é crucial para a descontinuação dos valproatos, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.
14 Casos isolados de anomalia adquirida de Pelger-Huet. Reconhecer isso é crucial para a descontinuação do ácido valproico / valproato, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.

População pediátrica
O perfil de segurança do valproato na população pediátrica é comparável ao dos adultos, mas alguns efeitos adversos as reações são mais graves ou observadas principalmente na população pediátrica. Existe um risco particular de lesão hepática grave em bebês e crianças pequenas, especialmente com idade inferior a três anos. Crianças pequenas também estão em risco particular de pancreatite. Esses riscos diminuem com o aumento da idade (consulte a Seção 5).
Transtornos psiquiátricos, como agressão, agitação, perturbação da atenção, comportamento anormal, hiperatividade psicomotora e distúrbio de aprendizagem são observados principalmente na população pediátrica.

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 à empresa e ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Doses de valproato de sódio acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes têm se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/mL.
A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® pode resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.
Em caso de superdosagem de valproato resultando em hiperamonemia, a carnitina pode ser administrada por via intravenosa para tentar normalizar os níveis de amônia.
Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada à proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário.
O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato de sódio, deve ser usada com cautela.

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

DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0553.0315

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

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

ABBOTT CENTER
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

BU 32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/10/2026.



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

Histórico de alterações do texto de bula – DEPAKENE®

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**
01/10/2026	Versão Atual	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
29/10/2025	1437476/25-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
21/11/2024	1591250/24-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	---	---	---	---	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12							500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
17/07/2024	0978375/24-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
21/06/2024	0849071/24-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS III) DIZERES LEGAIS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
17/04/2024	0488262/24-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
10/04/2024	0453981241	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
21/03/2024	0350217246	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
20/03/2024	Versão Atual	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
11/10/2023	1085689239	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
05/04/2023	0355228/23-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
20/06/2022	4310866/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	---	---	---	---	4. CONTRAINDICAÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMBX 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
18/03/2022	1182413/22-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMBX 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
28/01/2022	0360510/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
13/12/2021	6204927/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

		Bulário RDC 60/12							ML
09/12/2021	5042168/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	1. INDICAÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III) Dizeres legais	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
09/04/2021	1359091/21-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	▪ 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ▪ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ▪ 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ▪ 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
18/02/2020	0498719/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações no item: ▪ 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
10/01/2020	0092505/20-5	10451 - MEDICAMEN	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS no	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905

T + 55 (11) 5536-7000

		TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					item: ▪ 5. Advertências e precauções		300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
23/10/2019	2567034/19-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS no item: ▪ 5. Advertências e precauções	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
15/03/2019	0230488/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 3. Características farmacológicas ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
15/06/2018	0481063/18-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 8. Posologia e modo de usar ▪ III) Dizeres legais	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

29/03/2018	0247278/18-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 1. Indicações ▪ 2. Resultados de eficácia ▪ 3. Características farmacológicas ▪ 5. Advertências e Precauções ▪ 8. Posologia e Modo de usar ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
27/04/2017	0732965/17-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 5. Advertências e Precauções ▪ 6. Interações Medicamentosas ▪ 8. Posologia e Modo de usar ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
25/11/2016	2525758/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
03/08/2016	2146843/16-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 6. Interações medicamentosas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

		Texto de Bula – RDC 60/12					▪ 8. Posologia e modo de usar ▪ 9. Reações adversas		50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
02/03/2016	1321888/16-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 4. Contraindicações ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 8. Posologia e modo de usar Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
02/10/2015	0879045/15-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ I. Identificação do medicamento ▪ 4. Contraindicações ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 7. Cuidados de armazenamento do medicamento ▪ 8. Posologia e modo de usar ▪ 9. Reações adversas Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
07/05/2015	0402906/15-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 4. Contraindicações ▪ 5. Advertências e precauções	VP	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T + 55 (11) 5536-7000

		Texto de Bula – RDC 60/12					▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 8. Posologia e modo de usar ▪ 9. Reações adversas Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.		50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
01/07/2014	0517952/14-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 9. Reações adversas ▪ 10. Superdose	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
22/08/2013	0700583/13-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 2. Resultados de eficácia ▪ 4.Contraindicações ▪ 5. Advertências e precauções	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
03/06/2013	0435738/13-8	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	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML