



## **DEPAKENE®**

**ácido valpróico  
valproato de sódio**

### **Formas Farmacêuticas, vias de administração e apresentações:**

DEPAKENE® (ácido valpróico): embalagens contendo 25 cápsulas com 250 mg de ácido valpróico - Via oral – (Lista nº 5681)

DEPAKENE® (valproato de sódio): embalagens contendo 25 comprimidos revestidos com 300 mg de valproato de sódio - (liberação entérica) – Via oral – (Lista nº D925)

DEPAKENE® (valproato de sódio): embalagens contendo 50 comprimidos revestidos com o equivalente a 500 mg de ácido valpróico (liberação entérica) – Via oral – (Lista nº E509)

DEPAKENE® (valproato de sódio): embalagens com 1 frasco de 100 ml e um copo medida - xarope contendo o equivalente a 250 mg de ácido valpróico por 5 ml – Via oral – (Lista nº 5682).

### **USO PEDIÁTRICO E ADULTO**

#### **Composição:**

Cada cápsula contém:

Ácido valpróico .....250 mg

Excipientes: óleo de milho, propilparabeno, metilparabeno, glicerina, água deionizada, dióxido de titânio, gelatina, corante amarelo crepúsculo e óleo mineral.

Cada comprimido revestido contém:

Valproato de sódio (equivalente a 260 mg de ácido valpróico) .....300 mg

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

Cada comprimido revestido contém:

Valproato de sódio (equivalente a 500 mg de ácido valpróico).....576,20 mg

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

Cada 5 ml contém:

Valproato de sódio (equivalente a 250 mg de ácido valpróico).....288,12 mg

Excipientes: glicerina, metilparabeno, propilparabeno, sacarose, sorbitol, vanilina, corante vermelho, sabor cereja artificial, água deionizada. Ácido clorídrico para ajuste de pH.



---

---

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### AÇÃO DO MEDICAMENTO

O valproato de sódio é a parte ativa do DEPAKENE<sup>®</sup> (ácido valpróico/valproato de sódio).

O mecanismo de ação do DEPAKENE<sup>®</sup> (ácido valpróico/valproato de sódio) ainda não é conhecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

O tratamento com DEPAKENE<sup>®</sup> (ácido valpróico/valproato de sódio) em alguns casos pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se obter os efeitos benéficos. Seu médico dará a orientação no seu caso.

### INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

DEPAKENE<sup>®</sup> (ácido valpróico/valproato de sódio) é um medicamento indicado para o tratamento da epilepsia e convulsões. DEPAKENE<sup>®</sup> (ácido valpróico/valproato de sódio) está indicado como único medicamento ou junto com outros medicamentos, no tratamento de pacientes com crises epiléticas parciais complexas que ocorrem de forma isolada, ou com outros tipos de crises. DEPAKENE<sup>®</sup> (ácido valpróico/valproato de sódio) está indicado como único medicamento ou junto com outros medicamentos no tratamento de ausência simples e complexa, e junto com outros medicamentos em pacientes com tipos de convulsões múltiplas que incluem crises de ausência.

O tratamento com DEPAKENE<sup>®</sup> (ácido valpróico/valproato de sódio), em alguns casos, pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se obter os efeitos benéficos. Seu médico dará a orientação no seu caso.

### RISCOS DO MEDICAMENTO

**Não deve ser usado por pessoas com alergia ao ácido valpróico ou aos demais componentes da fórmula do produto.**

**Não deve ser usado por pacientes com doença no fígado.**

**Não deve ser usado por pessoas com distúrbios do ciclo da uréia (UCD).**

**Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.**

### RISCOS E CUIDADOS ESPECIAIS AO TOMAR O MEDICAMENTO:

***Aumento da amônia no sangue:*** em pacientes que desenvolvem sonolência inexplicável e vômitos, ou alterações no estado mental, o diagnóstico de aumento de amônia no sangue deve ser considerado e os níveis de amônia devem ser medidos no sangue. Se os níveis de amônia estiverem aumentados, o ácido valpróico deve ser suspenso.

***Gerais:*** recomenda-se realização de contagem de plaquetas no sangue e testes de coagulação antes de iniciar o tratamento com o medicamento, de tempos em tempos e sempre antes de cirurgias. Na ocorrência de hemorragia, há indicação para redução de dosagem ou retirada da medicação. O valproato



é eliminado parcialmente pela urina, podendo atrapalhar a interpretação correta dos resultados de exame de urina. Existem casos de testes da função da tireóide alterados associados ao valproato. O médico deve pedir regularmente o exame de carga viral em pacientes HIV positivos que estejam recebendo valproato e deve fazer acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV e que estejam recebendo valproato.

**Hepatotoxicidade:** casos de insuficiência do fígado (em alguns casos fatal) têm ocorrido em pacientes recebendo ácido valpróico. Testes de função do fígado deverão ser realizados antes do início da terapia e depois, com intervalos freqüentes, especialmente durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando valproato for dado a pacientes com história anterior de doença no fígado. Pacientes que estejam tomando muitos anticonvulsivantes, crianças (principalmente abaixo de 2 anos), pacientes com doenças metabólicas congênitas, aqueles com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem apresentar um risco maior de o medicamento afetar o fígado. Na suspeita de que o medicamento esteja prejudicando o fígado, ele deve ser suspenso.

**Diminuição no número de plaquetas no sangue:** pode acontecer dependendo da dose do medicamento que está sendo usada.

**Distúrbios do ciclo da uréia (UCD):** foi relatada encefalopatia hiperamonêmica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue), algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da uréia, um grupo de doenças genéticas rara.

**Pancreatite:** casos de pancreatite envolvendo risco de vida foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato. Pacientes e familiares devem prestar atenção ao aparecimento de dor abdominal, náusea, vômitos e/ou falta de apetite, que podem ser sintomas de pancreatite, e que devem ter avaliação médica imediata.

**Uso durante a gravidez e amamentação:** há muitos indicativos de que o uso de medicamentos anticonvulsivantes em geral, durante a gravidez, resulta em um aumento da incidência de defeitos no feto. Portanto, medicamentos anticonvulsivantes só devem ser administrados a mulheres que podem engravidar, se mostrarem claramente serem essenciais no tratamento de suas crises convulsivas. O valproato passa no leite materno, por isso o médico deve pensar na possibilidade de suspender a amamentação quando o valproato de sódio for administrado a uma mulher que esteja amamentando. Medicamentos antiepilépticos não deverão ser interrompidos de repente em pacientes nos quais são usados para prevenir crises mais graves, devido à alta possibilidade de acontecer estado epiléptico com falta de oxigênio para o cérebro, que pode levar a risco de vida. Em casos individuais nos quais a gravidade é menor e as crises são menos freqüentes, a retirada do medicamento pode não levar a risco sério para o paciente. Nesses casos, a retirada do medicamento pode ser considerada antes e durante a gravidez.

**Uso pediátrico:** a experiência com o uso da medicação indicou que crianças menores de dois anos têm um risco aumentado de o medicamento prejudicar o fígado e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o ácido valpróico deverá ser usado como único



medicamento, com muito cuidado, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento

**Uso em idosos:** em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com observação regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou retirada do valproato deveriam ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com muita sonolência.

**Irritação no estômago ou intestino:** pacientes que apresentam irritação no estômago ou intestino podem ser beneficiados com a tomada do medicamento juntamente com a alimentação ou com um aumento gradual da dose partindo de uma dose inicial mais baixa.

Os pacientes em uso de DEPAKENE® (ácido valpróico/valproato de sódio) não devem realizar tarefas de risco, como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, até que se tenha certeza de que estes pacientes não ficam sonolentos com o seu uso.

Não ingerir DEPAKENE® (ácido valpróico/valproato de sódio) com bebidas alcoólicas. Informar ao médico sobre qualquer medicamento que esteja tomando, antes do início ou durante o tratamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis. Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

**DEPAKENE® (valproato de sódio) Xarope 250 mg/5 ml:**

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

**Interações medicamentosas, alimentares e com testes laboratoriais:**

Caso esteja tomando alguns dos medicamentos a seguir, informe seu médico antes de iniciar o uso de DEPAKENE® (ácido valpróico/valproato de sódio). Ele dará a melhor orientação sobre como proceder.

Ácido acetilsalicílico, Felbamato, Meropenem, Rifampicina, Amitriptilina/nortriptilina, Carbamazepina, Clonazepam, Diazepam, Etossuximida, Lamotrigina, Fenobarbital, Primidona, Fenitoína, Varfarina, Zidovudina, Tolbutamida, Topiramato.

**Gravidez e lactação:**

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

## **MODO DE USO**

### **ASPECTO FÍSICO**

Depakene comprimido 300 mg é arredondado e amarelo claro.

Depakene comprimido 500 mg é oblongo e amarelo claro.



Depakene cápsula 250 mg é ovalado e bicolor(laranja claro e laranja escuro).  
Depakene xarope 250 mg por 5ml é uma solução avermelhada.

### **CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS**

Depakene comprimido 300 mg é insípido e tem odor característico.

Depakene comprimido 500 mg é insípido e tem odor característico.

Depakene cápsula 250 mg é insípido e tem odor característico.

Depakene xarope 250 mg por 5ml tem sabor e odor de cereja.

As cápsulas e comprimidos revestidos deverão ser engolidos sem serem mastigados, para evitar irritação local da boca e garganta.

O ácido valpróico é indicado como monoterapia (como único medicamento) e tratamento adjuvante (junto com outros medicamentos) de convulsões parciais complexas em adultos e pacientes pediátricos acima de dez anos, e em convulsões tipo ausência simples e complexa.

### **Convulsões parciais complexas (CPC)**

Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.

#### **Monoterapia (tratamento inicial)**

A dose inicial recomendada é de 10 a 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada, a cada semana, de 5 a 10 mg/kg/dia, até que se consiga o controle das convulsões. Normalmente a resposta clínica ideal é atingida com doses diárias abaixo de 60 mg/kg/dia.

A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia, não havendo dados referentes à segurança do uso de doses acima desse limite.

### **Conversão para Monoterapia**

A dose do medicamento antiepiléptico usado ao mesmo tempo, normalmente pode ser reduzida a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com ácido valpróico ou adiada em uma ou duas semanas. Essa decisão é tomada pelo médico.

### **Tratamento Adjuvante**

O ácido valpróico pode ser adicionado ao esquema de tratamento do paciente na dose de 10 a 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/dia, até que se consiga o controle das convulsões. Normalmente a resposta clínica ideal é atingida com doses diárias abaixo de 60 mg/kg/dia.

A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia, não havendo dados referentes à segurança do uso de doses acima desse limite. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma dividida.

### **Convulsões do tipo ausência simples e complexa**

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

O quadro a seguir é um guia para administração da **dose diária inicial** de DEPAKENE® (ácido valpróico/valproato de sódio) (15 mg/kg/dia).



Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Número de cápsulas 250 mg(Dose 1), comprimidos 300 mg(Dose 2), ou medidas de xarope(Dose 3)		
		Dose 1	Dose 2	Dose 3
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*

\*Por comodidade ao paciente, poderão ser substituídas por 1 comprimido revestido de 500 mg.

### **O que devo fazer se esquecer de tomar uma dose do medicamento?**

Se a pessoa parar de tomar de repente o medicamento, o efeito da medicação sobre a doença cessará, o que poderá ser perigoso ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado. Não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico e informar o médico o mais rápido possível se esquecer de tomar uma dose.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

### **REAÇÕES ADVERSAS**

Se durante o tratamento você sentir efeitos desagradáveis, deve informar isso ao médico. Os efeitos desagradáveis ocasionais são: náuseas, vômitos, queimação no estômago, dor de cabeça, falta de coordenação nos braços e pernas, queda passageira de cabelos, raramente depressão ou agressividade, fraqueza muscular e toxicidade para o fígado e pâncreas.

Se durante o tratamento você sentir dor abdominal, náusea, vômitos e/ou diminuição do apetite, podem ser sintomas de pancreatite e você deverá procurar seu médico imediatamente.

Se durante o tratamento você apresentar letargia inexplicável e vômitos, ou alterações no estado mental, podem ser sintomas de encefalopatia hiperamonêmica você deverá procurar seu médico imediatamente.

### **CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSAGEM**



Não tomar doses superiores às recomendadas pelo médico ou pela bula. Doses muito altas podem causar distúrbio de consciência podendo chegar ao coma. Doses de valproato acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio do coração e coma profundo. Nesses casos, a pessoa deverá ser encaminhada imediatamente para cuidados médicos.

## **CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO**

Conservar DEPAKENE® (ácido valpróico/valproato de sódio) em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz e umidade.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

#### **Descrição**

O ácido valpróico é um ácido carboxílico denominado ácido 2-propilpentanóico, sendo sua fórmula empírica  $C_8H_{16}O_2$  e seu peso molecular 144. Apresenta-se como um líquido incolor, levemente insolúvel em água e muito solúvel em solventes orgânicos. O valproato de sódio é o sal sódico do ácido valpróico, designado como 2-propilpentanato de sódio e quimicamente designado como  $C_8H_{15}NaO_2$ . O valproato de sódio tem um peso molecular de 166,2 e se apresenta como um pó higroscópico branco ou quase branco, cristalino e sem odor. É muito solúvel em água e etanol (96%) e praticamente insolúvel em éter.

#### **Farmacologia clínica**

##### **Farmacodinâmica**

O ácido valpróico dissocia-se 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 de produtos contendo divalproato de sódio (DEPAKOTE®) e ácido valpróico (DEPAKENE®) em cápsulas liberam quantidades equivalentes do íon valproato sistematicamente. Embora a taxa de absorção do íon valproato possa variar com a formulação administrada (líquido, sólido ou *sprinkle*), condições de uso (ex: jejum ou pós-prandial) e o método de administração (ex: o conteúdo da cápsula pode ser espalhado no alimento ou a cápsula pode ser ingerida intacta), essas diferenças deverão ser de pouca importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado no uso crônico no tratamento de epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos com valproato em  $T_{máx}$  e  $C_{máx}$  possam ser importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de doses únicas, o efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido de divalproato sódico



(aumento em  $T_{m\acute{a}x}$  de 4 para 8 horas) do que na absorção das cápsulas *sprinkles* de divalproato sódico (aumento em  $T_{m\acute{a}x}$  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 de valproato como um anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma vez ao dia 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 aquelas diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não têm conseqüências conhecidas para a prática clínica. A co-administração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formulações de divalproato de sódio e ácido valpróico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia (Ver Posologia). No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização tanto das condições clínicas como das concentrações de valproato plasmático.

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

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

**Metabolismo:** valproato é metabolizado quase que totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como um conjugado glicuronídeo. Beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, correspondendo tipicamente a mais de 40% da dose. Usualmente, menos de 15 a 20% da dose é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada 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 da droga não ligada é linear.

**Eliminação:** a média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 l/h/1,73 m<sup>2</sup> e 11 l/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6 l/h/1,73 m<sup>2</sup> e 92 l/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. A meia-vida de eliminação 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 antiepilépticos concomitantes forem introduzidos ou retirados.

***Farmacocinética em Populações especiais***

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

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

***Idosos:*** pacientes idosos (entre 68 e 89 anos de idade) têm uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos (Ver Posologia; Advertências e Uso em Idosos, Crianças e Outros grupos de risco).

***Sexo:*** não existem diferenças na depuração em relação a área de superfície corporal ajustada entre homens e mulheres ( $4,8 \pm 0,17$  e  $4,7 \pm 0,07$  l/h/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente).

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

***Doenças hepáticas:*** doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato (Ver Contra-indicações e Advertências). Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, em comparação com seis indivíduos normais. Nesse estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 a 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). Conseqüentemente, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática, enquanto que as concentrações totais podem parecer normais. ***Doenças renais:*** uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado tem sido relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina menor que 10 ml/min); no entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. Portanto, ajustes de doses não são necessários em pacientes com insuficiência renal. A ligação protéica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa.

***Níveis plasmáticos e efeitos clínicos:*** a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuidor é a concentração não linear de valproato ligado a proteína, o que afeta a depuração da substância. Então, a monitorização do valproato sérico total não pode fornecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista



que a concentração de valproato é dependente das proteínas 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.

### **RESULTADOS DE EFICÁCIA:**

Os resultados de eficácia estão disponíveis em referências bibliográficas.

### **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.

### **INDICAÇÕES:**

DEPAKENE® (ácido valpróico/valproato de sódio) está indicado como monoterápico e adjuvante no tratamento de pacientes com crises parciais complexas que ocorrem isoladamente ou com outros tipos de crises. DEPAKENE® (ácido valpróico/valproato de sódio) está indicado como monoterapia ou tratamento adjuvante no tratamento de ausência simples e complexa, e como adjuvante em pacientes com tipos de convulsões múltiplas que incluem crises de ausência.

Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência acompanhada por determinadas descargas epiléticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. Ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

### **CONTRA-INDICAÇÕES:**

Não deve ser administrado a pacientes com doença hepática ou com disfunção hepática significativa. DEPAKENE® (ácido valpróico/valproato de sódio) está contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a esta substância e para pacientes com distúrbios conhecidos no ciclo da uréia. Não deve ser usado em pessoas com alergia ao ácido valpróico ou aos demais componentes da fórmula do produto.

### **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO:**

As cápsulas e comprimidos revestidos devem ser engolidos sem serem mastigadas, para evitar irritação local da boca e garganta.



Via de administração: vide item “Posologia”.

## **POSOLOGIA:**

O ácido valpróico é indicado como monoterapia e tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas em adultos e pacientes pediátricos acima de dez anos, e em convulsões tipo ausência simples e complexa. Na medida em que a dose do ácido valpróico é titulada para cima, as concentrações de fenobarbital, carbamazepina e/ou fenitoína podem ser afetadas (Ver Interações Medicamentosas).

### **Convulsões parciais complexas (CPC)**

Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.

#### **Monoterapia (tratamento inicial)**

O ácido valpróico não foi estudado sistematicamente como tratamento inicial. A dose inicial recomendada é de 10 a 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada, em intervalos semanais, de 5 a 10 mg/kg/dia, até que se obtenha o controle das convulsões. Normalmente a resposta clínica ideal é atingida com doses diárias abaixo de 60 mg/kg/dia. Se não for atingida resposta clínica satisfatória, devem-se medir os níveis plasmáticos para se determinar se eles estão ou não dentro da variação terapêutica aceitável (50 a 100 mcg/ml). A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia, não havendo dados referentes a segurança do uso de doses acima desse limite.

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**

Os pacientes devem iniciar o tratamento com doses de 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada em 5 a 10 mg/kg/semana até atingir a resposta clínica ideal. Normalmente a resposta clínica ideal é atingida com doses diárias abaixo de 60 mg/kg/dia. Se não for atingida resposta clínica satisfatória, devem-se medir os níveis plasmáticos para se determinar se eles estão ou não dentro da variação terapêutica aceitável (50 a 100 mcg/ml). A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia, não havendo dados referentes à segurança do uso de doses acima desse limite. A dose do medicamento antiepiléticos 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 valpróico, 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 antiepilético concomitante pode ser altamente variável e os pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

#### **Tratamento Adjuvante**

O ácido valpróico pode ser adicionado ao esquema de tratamento do paciente na dose de 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada em 5 a 10 mg/kg/semana até atingir a resposta clínica ideal. Normalmente, a resposta clínica ideal é atingida com doses diárias abaixo de 60 mg/kg/dia. Se não for atingida resposta clínica



satisfatória, devem-se medir os níveis plasmáticos para se determinar se eles estão ou não dentro da variação terapêutica aceitável (50 a 100 mcg/ml). A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia, não havendo dados referentes a segurança do uso de doses acima desse limite. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.

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

#### **Convulsões do tipo ausência simples e complexa**

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

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

Na medida em que a dose do ácido valpróico é titulada para cima, as concentrações sanguíneas do fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas (Ver Interações Medicamentosas).

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

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de DEPAKENE® (ácido valpróico/valproato de sódio) (15 mg/kg/dia)

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Número de cápsulas 250 mg (Dose 1), comprimidos 300 mg (Dose 2), ou medidas de xarope (Dose 3)		
		Dose 1	Dose 2	Dose 3
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*

\*Por comodidade ao paciente, poderão ser substituídas por 1 comprimido revestido de 500 mg.



## ADVERTÊNCIAS:

*Hiperamonemia:* foi relatada hiperamonemia associada à terapia com valproato, podendo estar presente mesmo em pacientes com testes de função hepática normal. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicável e vômitos ou alterações no estado mental, o diagnóstico de encefalopatia por hiperamonemia deve ser considerado e os níveis de amônia devem ser avaliados. Se os níveis de amônia estiverem aumentados, o ácido valpróico deve ser descontinuado. Deve-se iniciar o tratamento com medidas apropriadas para a hiperamonemia e tais pacientes devem ser submetidos à pesquisa de um distúrbio do ciclo da uréia subjacente. A elevação assintomática de amônia é mais comum do que elevação sintomática e, quando presente, requer uma monitorização cuidadosa dos níveis plasmáticos de amônia. Se a elevação persistir, o tratamento com valproato de sódio deverá ser descontinuado.

Hiperamonemia e encefalopatia associadas ao uso concomitante de Topiramato:

A administração concomitante do topiramato e do ácido valpróico foi associada com hiperamonemia, com ou sem o encefalopatia, nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isoladamente. Os sintomas clínicos da encefalopatia hiperamonêmica incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia e vômitos. Na maioria dos casos, os sintomas e os sinais diminuem com a descontinuação de uma ou outra droga.

Não se sabe se a monoterapia com o topiramato pode estar associada com hiperamonemia.

Os pacientes com erros inatos do metabolismo ou com atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado de desenvolver hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação do topiramato e do ácido valpróico pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis.

*Gerais:* pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na agregação plaquetária, trombocitopenia e anormalidade nos parâmetros de coagulação (ex.: baixo fibrinogênio), recomenda-se realização de contagem de plaquetas e testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente. Recomenda-se a realização desses exames em pacientes recebendo DEPAKENE® (ácido valpróico/valproato de sódio) antes de cirurgias eletivas. Em um estudo clínico do divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsias, 34 de 126 pacientes (27%) recebendo em média 50 mg/kg/dia apresentaram pelo menos um valor de plaquetas menor ou igual a  $75 \times 10^9/L$ . Aproximadamente metade desses pacientes tiveram o tratamento descontinuado com retorno da contagem plaquetária ao normal. Nesse estudo, a probabilidade de aparecimento de trombocitopenia parece aumentar significativamente para concentrações totais de valproato maiores ou iguais a 110 mcg/ml (mulheres) ou maiores iguais a 135 mcg/ml (homens). Evidências de hemorragia, alteração ou desordem na hemostasia/coagulação é uma indicação para redução de dosagem ou retirada da terapia. Uma vez que o valproato pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente



capazes de induzir enzimas, determinações periódicas da concentração plasmática de valproato e medicamentos concomitantes são recomendados durante a terapia inicial (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). O valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o qual pode prejudicar a interpretação correta dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina. Há relatos de testes da função da tireóide alterados associados ao valproato. Desconhece-se o significado clínico desse fato. Há estudos *in vitro* que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV em certas condições experimentais. A consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas *in vitro* é incerta para pacientes recebendo terapia anti-retroviral supressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo valproato, ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

*Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos:*

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

*Hepatotoxicidade:* casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade têm ocorrido em pacientes recebendo ácido valproico. Estes incidentes usualmente têm ocorrido durante os primeiros seis meses de tratamento. Hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia, vômitos. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas. Testes de função hepática deverão ser realizados antes do início da terapia e posteriormente com intervalos frequentes, especialmente durante os primeiros seis meses. No entanto, os médicos não devem confiar totalmente na bioquímica sérica, uma vez que estes exames podem não estar anormais em todos os casos, sendo portanto fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos periódicos. Deve-se ter muito cuidado quando valproato for administrado a pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes com múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas, aqueles com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem



apresentar 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 nas condições anteriormente mencionadas. Quando DEPAKENE® (ácido valpróico/valproato de sódio) for utilizado neste grupo de pacientes, deve ser usado com extrema cautela e como monoterapia. Os benefícios da terapia anticonvulsivante devem ser avaliados em relação aos riscos. Devido ao maior risco de hepatotoxicidade em crianças com menos de 2 anos de idade, recomenda-se que o valproato seja usado como agente único. Acima deste grupo de idade, a experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente em pacientes mais velhos. A medicação deve ser descontinuada imediatamente na presença de disfunção hepática significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção hepática progrediu apesar da descontinuação do medicamento.

*Trombocitopenia:* a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas aumentadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Num estudo clínico com 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 menor ou igual a  $75 \times 10^9/L$ . 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 com tratamento continuado. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia pareceu aumentar significativamente em concentrações totais de valproato maior ou igual a 110 mcg/ml (mulheres) ou maior ou igual a 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.

*Distúrbios do ciclo da uréia (UCD):* foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da uréia, um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência de ornitina-transcarbamilase. Antes de iniciar o tratamento com valproato a avaliação com relação à presença de UCD deve ser considerada nos seguintes pacientes: 1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada com sobrecarga protéica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável, ou história de amônia ou glutamina plasmática elevada; 2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de uréia sangüínea, evacuação protéica; 3) aqueles com história familiar de UCD ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos). 4) aqueles com outros sinais ou sintomas de UCD. Pacientes que desenvolverem sintoma ou encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com valproato, devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e serem avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da uréia subjacente.

*Pancreatite:* casos de pancreatite envolvendo risco de vida foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais para óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral, e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova



tentativa com valproato. Em estudos clínicos, ocorreram 2 casos de pancreatite sem etiologia alternativa em 2416 pacientes. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos para dor abdominal, náusea, vômitos e/ou anorexia, que podem ser sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o valproato deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

*Carcinogênese, mutagênese e fertilidade:* observou-se uma variedade de neoplasmas em ratos *Sprague-Dawley* e ICR (HA/ICR) recebendo ácido valpróico oralmente em doses de 80 e 170 mg/kg/dia, por dois anos (aproximadamente 10% a 50 % da dose diária humana máxima, em mg/m<sup>2</sup>). Os principais achados foram um aumento estatisticamente significativo na incidência de fibrossarcomas subcutâneos em ratos machos recebendo altas doses de ácido valpróico e de adenomas pulmonares benignos relacionado à dose, em camundongos machos recebendo ácido valpróico. O significado desses achados para humanos não é conhecido até o momento.

Estudos com valproato usando sistemas bacterianos e mamíferos não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento na frequência de aberrações cromossômicas (SCE) em um estudo citogenético *in vivo* em ratos. Aumento na frequência de alterações nas cromátides irmãs foi relatado em um estudo de crianças epiléticas recebendo valproato, mas esta associação não foi observada em estudos conduzidos com adultos. Houve algumas evidências de que a frequência de SCE poderia estar associada com epilepsia. O significado biológico desse aumento não é conhecido. Estudos de toxicidade crônica em ratos e cães jovens e adultos demonstraram redução da espermatogênese e atrofia testicular com doses de 400 mg/kg/dia ou maiores em ratos (aproximadamente equivalente ou maior do que a dose diária humana máxima, em mg/m<sup>2</sup>), e doses de 150 mg/kg/dia ou mais em cães (aproximadamente 1,4 vezes maior que a dose diária máxima em humanos, ou mais, com base em mg/m<sup>2</sup>). Estudos de fertilidade de segmento I em ratos mostraram que doses orais de até 350 mg/kg/dia (aproximadamente igual à dose diária humana máxima, em mg/m<sup>2</sup>) por 60 dias não tiveram efeito na fertilidade. O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.

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

Não ingerir DEPAKENE<sup>®</sup> (ácido valpróico/valproato de sódio) concomitantemente com bebidas alcoólicas. Informar ao médico sobre qualquer medicamento que esteja tomando, antes do início ou durante o tratamento.

Medicamentos antiepiléticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido a grande possibilidade de precipitação de estado epilético seguido de hipóxia e perigo de 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. Não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.



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

DEPAKENE® (valproato de sódio) Xarope 250 mg/5 ml:

Atenção diabéticos: contém açúcar.

### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO:**

*Uso durante a gravidez e lactação:* Há dados que sugerem uma incidência aumentada de malformações congênitas associadas com o uso do ácido valpróico durante a gravidez quando comparado com algumas outras drogas antiepiléticas. Conseqüentemente, o ácido valpróico deve ser considerado para mulheres com potencial para engravidar somente depois que os riscos forem discutidos extensamente com a paciente e pesados de encontro aos benefícios potenciais do tratamento.

Há múltiplos relatos na literatura clínica que indicam que o uso de medicamentos anticonvulsivantes em geral, durante a gravidez, resulta em um aumento da incidência de defeitos congênitos no feto. Embora os dados sejam mais extensos com respeito à trimetadiona, parametadiona, fenitoína e fenobarbital, relatos indicam uma possível associação similar com o uso de outros medicamentos anticonvulsivantes. Portanto, medicamentos anticonvulsivantes só devem ser administrados a mulheres com potencial para engravidar se demonstrarem claramente serem essenciais no tratamento de suas crises.

Os dados descritos abaixo foram obtidos quase exclusivamente de mulheres que receberam o valproato para tratar epilepsia. De acordo com dados publicados e não publicados, o valproato pode produzir efeitos teratogênicos, como defeitos no canal neural (por exemplo, espinha bífida) em filhos de mulheres que estejam recebendo o medicamento durante a gravidez. A incidência de defeitos no canal neural no feto pode ser aumentada em gestantes que recebem valproato durante o primeiro trimestre da gravidez. Centros de controle de doenças nos Estados Unidos (CDC) têm estimado o risco de aproximadamente 1 a 2% de espinha bífida em crianças nascidas de mulheres expostas ao ácido valpróico. Outras anormalidades congênitas (defeitos crânio-faciais, malformações cardiovasculares e anormalidades envolvendo vários sistemas corporais), compatíveis ou incompatíveis com a vida, têm sido relatadas. Não existem dados suficientes para se determinar a incidência destas anomalias congênitas. A alta incidência de anomalias congênitas em mulheres com desordens convulsivas tratadas com medicamentos antiepiléticos não estabelece uma relação causa-efeito, pois existem problemas metodológicos intrínsecos na obtenção adequada de dados de teratogenicidade dos medicamentos em humanos; fatores genéticos ou condições próprias da epilepsia, podem ser mais importantes na contribuição de anomalias congênitas do que a terapia medicamentosa.

Houve relatos de atraso de desenvolvimento em filhos de mulheres que receberam o ácido valpróico durante a gravidez.

Pacientes recebendo valproato podem desenvolver anormalidades de coagulação; uma paciente que tinha fibrinogênio baixo quando recebeu múltiplos anticonvulsivantes, incluindo valproato, deu à luz a um recém nascido com



afibrinogenemia, que morreu subseqüentemente de hemorragia; portanto, se o valproato estiver sendo usado durante a gravidez, os parâmetros de coagulação deverão ser monitorizados cuidadosamente. Insuficiência hepática, resultando em morte de um recém nascido e de um lactente, foi relatada após o uso de valproato durante a gravidez. Estudos em animais também demonstraram teratogenicidade induzida por valproato. Freqüências aumentadas de malformações, bem como retardo no crescimento intra-uterino e morte, foram observadas em camundongos, ratos, coelhos e macacos após exposição pré-natal ao valproato. Malformações do sistema esquelético são as anormalidades estruturais mais comuns produzidas em animais experimentais, mas defeitos no fechamento do tubo neural foram observados em camundongos expostos a concentrações plasmáticas de valproato acima de 230 mcg/ml (2,3 vezes o limite superior da faixa terapêutica humana) durante períodos suscetíveis de desenvolvimento embrionário. A administração de uma dose oral de 200 mg/kg/dia ou maior (50% da dose diária humana máxima ou maior em mg/m<sup>2</sup>) a ratas prenhes durante a organogênese produziu malformações (esquelética, cardíaca e urogenital) e retardo no crescimento da prole. As doses resultaram em picos de níveis plasmáticos de valproato na mãe de aproximadamente 340 mcg/ml ou maiores (3,4 vezes o limite superior da faixa terapêutica humana). Deficiências de comportamento foram relatadas na prole de ratas recebendo uma dose de 200 mg/kg/dia por quase toda gravidez. Uma dose oral de 350 mg/kg/dia (aproximadamente duas vezes a dose diária humana máxima em mg/m<sup>2</sup>) produziu malformações no esqueleto e vísceras, em coelhos expostos durante a organogênese. Malformações esqueléticas, retardo no crescimento e morte foram observadas em macacos *Rhesus* após administração de uma dose oral de 200 mg/kg/dia (igual à dose diária humana máxima em mg/m<sup>2</sup>) durante a organogênese. Esta dose resultou em picos de níveis plasmáticos de valproato na mãe de aproximadamente 280 mcg/ml ou maiores (2,8 vezes o limite superior da faixa terapêutica humana).

Medicamentos antiepilépticos não deverão ser descontinuados abruptamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para prevenir crises mais graves, devido à alta possibilidade de desenvolvimento de estado epiléptico com hipóxia concomitante e risco à vida. Em casos individuais onde a gravidade e freqüência de crises são tais que a remoção do medicamento não apresente um risco sério para o paciente, a descontinuação do medicamento pode ser considerada antes e durante a gravidez. No entanto, isto não pode ser subestimado para crises menores, pois não se pode afirmar com certeza que estas não possam causar danos ao desenvolvimento fetal e embrionário. O médico prescritor deverá avaliar a relação risco-benefício ao tratar ou aconselhar mulheres férteis. Se este medicamento for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento, a mesma deve ser informada do potencial de risco para o feto.

Testes para detectar defeitos do canal neural e outros usando procedimentos atualmente aceitos deverão ser considerados como parte da rotina pré-natal em mulheres em idade fértil recebendo valproato. O valproato é excretado no leite materno. As concentrações no leite materno foram relatadas como sendo de 1% a 10% das concentrações séricas. Não se sabe qual efeito isto teria sobre um bebê lactente. Deve-se levar em consideração a interrupção da amamentação quando o divalproato de sódio for administrado a uma mulher lactante.



*Uso em idosos:* não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar utilizando DEPAKENE® (ácido valpróico/valproato de sódio). Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 (12%) tinham mais de 65 anos. Uma alta porcentagem relatou lesão acidental, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças pré-existentes e uso de medicamentos concomitantes nestes pacientes. **Sonolência:** num 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 concentração de uréia sanguínea. Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva (Ver Características Farmacológicas e Uso em idosos, Crianças e Outros grupos de risco).

*Uso pediátrico:* experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos (Ver Advertências – *Hepatotoxicidade*). Neste grupo de pacientes, o ácido valpróico deverá ser usado como agente único, com extrema cautela devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima dos dois anos de idade, a experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupos de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzima, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações alvo de ácido valpróico não ligado e total. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valpróico. A interpretação das concentrações de ácido valpróico em crianças deverá considerar os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. 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 às aquelas 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<sup>2</sup>. Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m<sup>2</sup>.

Recomendações gerais de dosagem:

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

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.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

### Efeitos de medicamentos co-administrados na depuração do valproato:

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis de glucuronil transferase, podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato.

Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P<sub>450</sub>, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato porque a oxidação mediada por microsossomos do citocromo P<sub>450</sub> é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparada à glicuronidação e beta-oxidação. Devido a estas alterações na depuração de valproato, a sua monitorização e as concentrações de medicamentos concomitantes deverão ser aumentadas sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista seguinte oferece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos ou usados, sobre a farmacocinética do valproato. A lista não é completa, uma vez que novas interações estão sendo continuamente relatadas.

### Medicamentos com importante potencial de interação:

**Ácido acetilsalicílico:** um estudo envolvendo a co-administração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas (11 a 16 mg/kg) a pacientes pediátricos revelou um decréscimo na proteína ligada e uma inibição do metabolismo do valproato. A fração livre de valproato aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato administrado como monoterapia. A via da β-oxidação consistindo de 2-E-ácido valpróico, 3-OH-ácido valpróico, e 3-ceto ácido valpróico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando



o valproato foi administrado sozinho para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

**Felbamato:** um estudo envolvendo a co-administração de 1200 mg/dia de felbamato com valproato em pacientes com epilepsia revelou um aumento no pico de concentração média de valproato de 35% (de 86 para 115 mcg/ml) comparado com a administração isolada de valproato.

O aumento da dose de felbamato para 2400 mg/dia aumentou o pico de concentração média do valproato para 133 mcg/ml (aumento adicional de 16%). Uma diminuição na dosagem de valproato pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.

**Meropenem:** foram relatados níveis subterapêuticos de ácido valpróico quando meropenem era co-administrado.

**Rifampicina:** um estudo envolvendo a administração de uma dose única de valproato (7 mg/kg) 36 horas após cinco noites de doses diárias com rifampicina (600 mg) revelou um aumento de 40% na depuração oral do valproato. Ajustes de doses podem ser necessários quando for administrado com rifampicina.

#### Medicamentos sem interação ou com interação sem importância clínica

**Antiácidos:** um estudo envolvendo a co-administração de 500 mg de valproato com antiácidos comumente administrados não revelou nenhum efeito sobre a absorção do valproato.

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

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

**Cimetidina e ranitidina:** não afetam a depuração de valproato.

#### Efeitos de valproato em outros medicamentos

O valproato é um fraco inibidor de algumas enzimas do citocromo P<sub>450</sub>, epoxihidrase e glucuroniltransferase. A lista seguinte oferece informações sobre a influência de valproato sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. A lista não está completa, uma vez que novas interações estão sendo continuamente registradas.

#### Drogas onde foi observado uma potencial importante interação com valproato

**Amitriptilina/nortriptilina:** a administração de uma dose única de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntários sadios (10 homens e 5 mulheres), os quais receberam valproato (500 mg duas vezes ao dia), resultou em um decréscimo de 21% da depuração de amitriptilina e 34% de decréscimo na depuração de nortriptilina. O uso concomitante de valproato com amitriptilina tem sido raramente associado com toxicidade. Monitorização dos níveis de amitriptilina devem ser considerados para pacientes que fazem o uso concomitante de valproato com amitriptilina. Deve-se considerar a redução de dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.



**Carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E):** níveis séricos de CBZ diminuem 17% enquanto que de CBZ-E aumentam em torno de 45% em co-administração de valproato e CBZ para pacientes epiléticos.

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

**Diazepam:** o valproato desloca o diazepam de seus locais de ligação com albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A co-administração de valproato (1500 mg diariamente) aumenta a fração livre do diazepam (10 mg) em torno de 90% em voluntários sadios. A depuração plasmática e o volume de distribuição para o diazepam livre foi reduzido em torno de 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.

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

**Lamotrigina:** em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com valproato (aumento de 165%), portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos. Sérias reações de pele (como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com a administração concomitante de lamotrigina e valproato.

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

**Primidona:** é metabolizada em barbiturato e, portanto, os mesmos cuidados adotados para fenobarbital deverão aqui ser observados.

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

**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 de coagulação deverão ser realizados, se o tratamento com ácido valpróico for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.

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

**Tolbutamida:** a partir de experimentos *in vitro*, a fração não ligada de tolbutamida aumentou de 20% a 50% quando adicionada a amostras de plasma de pacientes tratados com valproato. A relevância clínica deste deslocamento é desconhecida.

**Topiramato** - administração concomitante do ácido valpróico e do topiramato foi associada com hiperamonemia, com ou sem encefalopatia (Ver Contra-indicações e Advertências – distúrbios do ciclo da uréia e precauções - Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de Topiramato).

**Drogas onde foi observado nenhuma interação com valproato ou uma interação sem relevância**

**Acetaminofeno:** o valproato não exerceu nenhum efeito sobre os parâmetros farmacocinéticos do acetaminofeno quando foi administrado concomitantemente a três pacientes epiléticos.

**Clozapina:** em pacientes psicóticos não foram observadas interações quando as duas drogas foram administradas concomitantemente.

**Lítio:** a co-administração de valproato (500 mg duas vezes ao dia) e lítio (300 mg três vezes ao dia), a voluntários sadios do sexo masculino, não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.

**Lorazepam:** a administração concomitante com valproato em homens saudáveis voluntários foi seguida de uma diminuição de 17% na depuração plasmática de lorazepam.

**Contraceptivos esteróides:** a administração de dose única por dois meses de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) para seis mulheres em terapia com valproato (200 mg duas vezes ao dia) por dois meses não revelou qualquer interação farmacocinética.

## **REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO:**

### *Epilepsia*

#### *Crises parciais complexas*

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

Na tabela 01 são apresentadas as reações adversas relatadas por 5% ou mais dos pacientes, com incidência maior que no grupo placebo, tratados com valproato de sódio como terapia adjuvante.

**Tabela 1****Eventos adversos reportados por  $\geq 5\%$  dos pacientes tratados com divalproato de sódio durante o estudo controlado por placebo em monoterapia para crises parciais complexas**

<b>Sistema</b>	<b>Evento</b>	<b>divalproato sódio (%) (n=77)</b>	<b>de placebo (n=70)</b>	<b>(%)</b>
<b>Geral</b>				
	Dor de cabeça	31	21	
	Astenia	27	7	
	Febre	6	4	
<b>Trato Gastrointestinal</b>				
	Náusea	48	14	
	Vômito	27	7	
	Dor abdominal	23	6	
	Diarréia	13	6	
	Anorexia	12	0	
	Dispepsia	8	4	
	Constipação	5	1	
<b>Sistema Nervoso</b>				
	Sonolência	27	11	
	Tremor	25	6	
	Tontura	25	13	
	Diplopia	16	9	
	Ambliopia / Visão embaraçada	12	9	
	Ataxia	8	1	
	Nistagmo	8	1	
	Labilidade Emocional	6	4	
	Alteração no Pensamento	6	0	
	Amnésia	5	1	
<b>Sistema Respiratório</b>				
	Síndrome gripal	12	9	
	Infecção	12	6	
	Bronquite	5	1	
	Rinite	5	4	
<b>Outros</b>				
	Alopecia	6	1	
	Perda de Peso	6	0	

A tabela 2 lista os eventos adversos que requerem tratamento emergencial reportados por  $\geq 5\%$  dos pacientes que ingeriram altas doses de divalproato de



sódio, e para aqueles eventos adversos que ocorreram em maior proporção no grupo de baixa dose, em um estudo controlado de divalproato de sódio como monoterapia para crises parciais complexas.

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

**Tabela 2**

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

<b>Sistema</b>	<b>Evento</b>	<b>Alta dose (n=131)</b>	<b>(%) Baixa dose (n=134)</b>
<b>Geral</b>			
	Astenia	21	10
<b>Trato Gastrointestinal</b>			
	Náusea	34	26
	Diarréia	23	19
	Vômito	23	15
	Dor abdominal	12	9
	Anorexia	11	4
	Dispepsia	11	10
<b>Sistema Linfático / Hematológico</b>			
	Trombocitopenia	24	1
	Equimose	5	4
<b>Metabolismo / Nutricional</b>			
	Ganho de Peso	9	4
	Edema Periférico	8	3
<b>Sistema Nervoso</b>			
	Tremor	57	19
	Sonolência	30	18
	Tontura	18	13
	Insônia	15	9
	Nervosismo	11	7
	Amnésia	7	4
	Nistagmo	7	1
	Depressão	5	4
<b>Sistema Respiratório</b>			
	Infecção	20	13
	Faringite	8	2
	Dispneia	5	1
<b>Pele e anexos</b>			
	Alopecia	24	13



---

**Órgãos dos Sentidos**

Ambliopia / Visão embaraçada	8	4
Tinido	7	1

---

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

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

**Geral:** dor nas costas, dor no peito, mal estar.

**Sistema cardiovascular:** taquicardia, hipertensão, palpitação.

**Sistema digestivo:** aumento do apetite, flatulência, hematêmese, eructação, pancreatite, abscesso periodontal.

**Sistema linfático / hematológico:** petéquia.

**Distúrbios metabólicos e nutricionais:** AST e ALT aumentadas.

**Sistema músculo-esquelético:** mialgia, contração muscular, artralgia, cãibra na perna, miastenia.

**Sistema nervoso:** ansiedade, confusão, alteração na fala, alteração na marcha, parestesia, hipertonia, incoordenação, alteração nos sonhos, transtorno de personalidade.

**Sistema respiratório:** sinusite, tosse aumentada, pneumonia, epistaxe.

**Pele e anexos:** rash cutâneo, prurido, pele seca.

**Órgãos dos sentidos:** alteração no paladar, na visão e audição, surdez, otite média.

**Sistema urogenital:** incontinência urinária, vaginite, dismenorréia, amenorréia, poliúria.

***Outras populações de pacientes***

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

**Gaстрintestinais:** os efeitos colaterais mais freqüentemente relatados no início da terapia são náusea, vômito e indigestão. São efeitos usualmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarréia, dor abdominal e constipação foram relatados. Tanto anorexia com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de peso têm sido informados. A administração de comprimidos revestidos de divalproato de sódio, de liberação entérica, pode resultar na redução dos efeitos adversos gastrintestinais.

**SNC:** foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento apenas com valproato de sódio; porém, esses são mais freqüentes em pacientes recebendo terapias combinadas. A sedação geralmente diminui com a redução de outros medicamentos antiepiléticos administrados concomitantemente. Tremores (podem ser dose-relacionados), alucinações, ataxia, cefaléia, nistagmo, diplopia, *asterixis*, escotomas, disartria, vertigem, confusão, incoordenação motora, hiperestesia e parkinsonismo foram relatados com o uso do valproato. Raros casos de coma



ocorreram em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital. Em raros casos, encefalopatia, com ou sem febre desenvolveu-se logo após a introdução da monoterapia com valproato, sem evidência de disfunção hepática ou níveis plasmáticos inadequados. Embora a recuperação tenha sido descrita após a suspensão do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamonêmica, particularmente em pacientes com distúrbios do ciclo da uréia subjacente (Ver Advertências). Vários relatos mencionaram demência e pseudoatrofia reversível em associação com a terapia com valproato.

**Dermatológicas:** perda temporária de cabelos, erupções cutâneas, fotossensibilidade, prurido generalizado, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Casos raros de necrólise epidérmica tóxica foram relatados incluindo um caso fatal num lactente de seis meses de idade recebendo valproato e vários outros medicamentos concomitantes. Um caso adicional de necrólise epidérmica tóxica resultante em óbito foi relatado num paciente com 35 anos de idade com AIDS, recebendo vários medicamentos concomitantes e com histórico de múltiplas reações cutâneas a medicamentos.

**Psiquiátricas:** observaram-se casos de labilidade emocional, depressão, psicose, agressividade, hostilidade, hiperatividade, deterioração do comportamento.

**Músculo-esqueléticas:** fraqueza.

**Hematológicas:** foi relatada trombocitopenia. O valproato inibe a fase secundária da agregação plaquetária (Ver Advertências). Isso pode ser avaliado por alteração do tempo de sangramento, petéquias, hematomas, epistaxe ou hemorragia abundante. Linfocitose relativa, macrocitose, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, pancitopenia, anemia aplásica, hipofibrinogenemia e porfíria aguda intermitente foram notadas, assim como leucopenia, eosinofilia e depressão de medula óssea.

**Hepáticas:** são freqüentes pequenas elevações de transaminases (AST e ALT) e de DHL, que parecem estar relacionadas às doses. Ocasionalmente, os resultados de exames de laboratório incluem também aumentos de bilirrubina sérica e alterações de outras provas de função hepática. Tais resultados podem refletir hepatotoxicidade potencialmente grave (Ver Advertências).

**Endócrino:** menstruação irregular, amenorréia secundária, aumento das mamas, galactorréia e tumefação da glândula parótida, testes da função da tireóide anormal (Ver Advertências). Existem relatos espontâneos de ovário policístico. A relação causa e efeito não foi estabelecida.

**Pancreáticas:** foi relatada pancreatite aguda em pacientes recebendo valproato, incluindo raros casos fatais (Ver Advertências).

**Metabólicas:** hiperamonemia (Ver Advertências), hiponatremia e secreção de hormônio anti-diurético alterada. Existem raros relatos de síndrome de Fanconi ocorrendo principalmente em crianças. Hiperglicinemia (elevada concentração plasmática de glicina) foi associada a fatalidade em um paciente com hiperglicinemia não cetótica preexistente. Diminuição das concentrações de carnitina também foram observadas, embora a relevância clínica desse achado seja desconhecida.

**Órgãos dos sentidos:** perda da audição, irreversível ou reversível, foi relatada; no entanto, a relação causa e efeito não foi determinada. Dor no ouvido também foi relatada.

**Urogenitais:** enurese, infecção do trato urinário.



Outras: anafilaxia, edema de extremidades, lupus eritematoso, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, otite média, bradicardia, vasculite cutânea, febre e hipotermia.

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

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

Sistema cardiovascular: hipotensão, hipotensão postural, vasodilatação.

Sistema digestivo: incontinência fecal, gastroenterite, glossite.

Sistema músculo-esquelético: artrose.

Sistema nervoso: agitação, reação catatônica, hipocinesia, reflexo aumentado, discinesia tardia, vertigem.

Pele e anexos: furunculose, erupções maculopapulares, seborréia.

Sentidos especiais: conjuntivite, olho ressecado, dor ocular.

Sistema urogenital: disúria.

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

Gerais: edema facial.

Sistema digestivo: boca seca, estomatite.

Sistema urogenital: cistite, metrorragia e hemorragia vaginal.

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

## **SUPERDOSAGEM:**

Não tomar doses superiores às recomendadas pelo médico ou pela bula. Doses excessivas podem causar distúrbio de consciência podendo chegar ao coma. Nesse caso, a pessoa deverá ser encaminhada imediatamente para cuidados médicos.

Doses de valproato acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco 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. Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada a proteína é alta e hemodiálise ou hemoperfusão podem resultar em uma significativa 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



**ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.**

RUA MICHIGAN, 735 – BROOKLIN - SÃO PAULO, SP - 04566-905 - BRASIL - TEL.: (11) 5536.7000 - FAX (11) 5536.7126

---

SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato, deve ser usada com cautela.

**ARMAZENAGEM:**

Conservar DEPAKENE® (ácido valpróico/valproato de sódio) em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz e umidade.

MS: 1.0553.0315

Farm. Resp.: Fabio Bussinger da Silva  
CRF-RJ nº 9277

Fabricado por:

**Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 2400 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 56.998.701/0012-79

Indústria Brasileira

**ABBOTT CENTER**  
*Central Interativa*  
**0800 7031050**  
[www.abbottbrasil.com.br](http://www.abbottbrasil.com.br)

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

Nº de lote, data de fabricação e validade: vide rótulo e cartucho.