



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

BULA DO PACIENTE

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: (11) 5536-7000

BULA PARA O PACIENTE

I) 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, acetofalato de celulose, dibutilftalato, dióxido de titânio, corante amarelo D&C nº 6, corante amarelo D&C nº 10, acetona e álcool etílico.

Cada comprimido revestido de DEPAKENE® 500mg contém:

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

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

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Epilepsia: DEPAKENE® (valproato de sódio) é indicado isoladamente ou em combinação a outros medicamentos, no tratamento de pacientes adultos e crianças acima de 10 anos com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises. Também é indicado isoladamente ou em combinação a outros medicamentos 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.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O valproato de sódio é a substância ativa do DEPAKENE® que é convertido a ácido valproico e este se dissocia em íon valproato no trato gastrointestinal.

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

DEPAKENE[®] é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

DEPAKENE[®] é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao valproato de sódio ou aos demais componentes da fórmula;
- Conhecida Síndrome de Alpers-Huttenlocher e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir a Síndrome;
- Doença no fígado ou disfunção no fígado significativa;
- Distúrbios do ciclo da ureia (DCU) – desordem genética rara que pode resultar em acúmulo de amônia no sangue;
- Porfíria – distúrbio genético raro que afeta parte da hemoglobina do sangue.
- Deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida com hipocarnitinemia não corrigida.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Gerais: recomenda-se fazer contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento, periodicamente e depois, pois pode haver alteração nas plaquetas e coagulação sanguínea. O aparecimento de hemorragia, manchas roxas ou desordem na capacidade natural de coagulação do paciente são indicativos para a redução da dose ou interrupção da terapia.

DEPAKENE[®] pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente.

Hepatotoxicidade (toxicidade do fígado)/Disfunção hepática: houve casos fatais de insuficiência do fígado em pacientes recebendo valproato de sódio, usualmente durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando o medicamento for administrado em pacientes com história anterior de doença no fígado. Toxicidade no fígado grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, estado de apatia, inchaço facial, falta de apetite e vômito. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas incluindo distúrbios mitocondriais, como deficiência de carnitina, distúrbios do ciclo da ureia, mutações no gene POLG (ver item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?), com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem ter um risco particular de desenvolver toxicidade no fígado. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção do fígado significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção do fígado progrediu apesar da descontinuação do medicamento. Na presença destes sintomas, o médico deve ser imediatamente procurado.

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 (inflamação do pâncreas): pacientes e responsáveis devem estar cientes que dor abdominal, enjojo, vômito e/ou falta de apetite, podem ser sintomas de pancreatite. Na presença destes sintomas, deve-se procurar o médico imediatamente, pois casos de pancreatite envolvendo risco à vida foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato de sódio. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, e outros após vários anos de uso. Houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato de sódio.

Comportamento e ideação suicida: pacientes tratados com valproato de sódio devem ser monitorados para emergências ou piora da depressão, pensamentos sobre automutilação, comportamento ou pensamentos suicidas, e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento. Ideação suicida pode ser uma manifestação de transtornos psiquiátricos preexistentes e pode persistir até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Existem relatos de aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas nestes pacientes. Este risco 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. A supervisão de pacientes de alto risco deve acontecer durante a terapia medicamentosa inicial. 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 (diminuição no número de plaquetas no sangue): a trombocitopenia pode estar relacionada à dose. O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá ser considerado pelo seu médico contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Uso em homens com potencial reprodutivo: um estudo observacional retrospectivo demonstrou um risco aumentado de distúrbios do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com valproato no momento da concepção em comparação com aquelas tratadas com lamotrigina ou levetiracetam (ver seção de Gravidez).

Hiperamonemia (excesso de amônia no organismo): foi relatado o excesso de amônia em associação com a terapia com valproato de sódio e pode estar presente mesmo com testes de função do fígado normais. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue inexplicável, estado de apatia, vômito e mudanças no status mental durante o tratamento com DEPAKENE® devem ser tratados imediatamente, e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia (queda de temperatura do corpo abaixo do normal). Se a amônia estiver elevada, o tratamento deve ser descontinuado.

Elevações de amônia sem sintomas são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma pelo médico. Se a elevação persistir a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU) e risco de Hiperamonemia: 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 de sódio em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia.

Pacientes com risco de hipocarnitinemia (deficiência de carnitina):

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.

Pacientes com risco aumentado de hipocarnitinemia quando tratados com valproato incluem pacientes com distúrbios metabólicos, como distúrbios mitocondriais relacionados à carnitina, deficiência na ingestão nutricional de carnitina, pacientes com menos de 10 anos de idade, uso concomitante de medicamentos conjugados com pivalato ou de outros antiepiléticos.

O médico deve ser informado sobre 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.

Hipotermia (queda da temperatura central do corpo para menos de 35° C): tem sido relatada associada à terapia com valproato de sódio, em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato em conjunto, após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do tratamento em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia (estado de apatia), confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório.

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

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: foram raramente relatadas após o início da terapia com o valproato de sódio em adultos e crianças. Os pacientes tipicamente, mas não exclusivamente, apresentaram febre e reações de sensibilidade na pele, com envolvimento de outros órgãos do corpo. Outras manifestações associadas podem incluir aumento dos gânglios, inflamação do fígado (hepatite), anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades no sangue, coceira, inflamação nos rins, diminuição do volume de urina, síndrome hepatorenal (envolvendo o fígado e os rins), dor nas articulações e fraqueza. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o valproato de sódio deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado pelo médico.

Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepiléticas, 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 epilético) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, aconselha-se consultar o seu médico imediatamente.

Aumento do risco de câncer: não é conhecido até o momento.

Aumento do risco de mutações: houve algumas evidências de que a frequência de aberrações cromossômicas poderia estar associada com epilepsia.

Fertilidade: 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. Amenorreia (ausência de menstruação), ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.

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 medicamento devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso em crianças: a experiência com crianças com idade inferior a dois anos tem um aumento de risco considerável de desenvolvimento de toxicidade no fígado fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. 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.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o valproato de sódio tem um alto potencial de induzir doenças congênitas e crianças expostas ao produto durante a gravidez têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso.

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

Seu 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 tenha entendido e reconhecido os riscos de doenças congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso em crianças expostas ao produto durante a gravidez;
- a paciente tenha entendido 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 tenha entendido a necessidade de visitas 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 tenha entendido 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 tenha recebido 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 doenças congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino;
- 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®.

Contraceção: 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 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 à 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 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 engravidar, 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 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 maternas 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.

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.

Risco para filhos de pais tratados com divalproato de sódio: filhos de homens tratados em monoterapia com divalproato no momento da concepção apresentaram um risco aumentado de distúrbios do neurodesenvolvimento em comparação com aqueles tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

Más formações congênitas decorrentes da exposição no útero: filhos de mulheres com epilepsia expostas a monoterapia com valproato de sódio durante a gravidez apresentaram mais más formações congênitas. Esse risco é maior do que na população em geral (2-3%). Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos dos rins, vias urinárias e genitálias, defeitos nos membros e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo. A exposição no útero ao valproato de sódio pode resultar em má formação ocular 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 desenvolvimento mental decorrentes da exposição no útero: a exposição ao valproato de sódio durante a gestação pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O exato período gestacional predisposto a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída.

Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato de sódio durante a gestação tem um maior risco de apresentar transtorno relacionado ao autismo em comparação com a população geral. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao valproato de sódio

durante a gestação apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) comparado com a população em geral.

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 (diminuição do número de plaquetas do sangue), hipofibrinogenemia (diminuição do fibrinogênio do sangue) e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. A afibrinogenemia (caso em que o sangue não coagula normalmente) 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 (baixos níveis de açúcar no sangue) foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação, hipercinesia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães que 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 sanguíneos 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 o medicamento deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: uma vez que este medicamento pode produzir alteração do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias com efeito semelhante, por exemplo, álcool, os pacientes 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 uso do medicamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Medicamentos que administrados junto ao valproato podem alterar sua depuração:

Ritonavir, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona): aumentam a depuração do valproato
Antidepressivos: pouco efeito na depuração do valproato.

Medicamentos com importante potencial de interação quando usados junto ao valproato de sódio, levando a alterações das concentrações do valproato no sangue:

Ácido acetilsalicílico: a concentração de valproato no sangue pode aumentar.

Antibióticos carbapenêmicos (ex: ertapenem, imipenem e meropenem): pode levar a redução significativa de valproato no sangue.

Colestiramina: pode levar a uma diminuição nos níveis de valproato no sangue.

Contraceptivos hormonais contendo estrogênio: pode haver diminuição de valproato no sangue e aumento das crises epiléticas.

Felbamato: pode levar ao aumento de valproato no sangue.

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 (convulsão controle ou controle do humor) e considerar o 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 (ex: lopinavir, ritonavir e outros): podem diminuir os níveis de valproato no sangue.

Rifampicina: pode levar ao aumento de valproato no sangue.

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 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?). 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: antiácidos, cimetidina, ranitidina, clorpromazina, haloperidol, paracetamol, clozapina, lítio, lorazepam, olanzapina, rufinamida.

Medicamentos com outras interações:

Amitriptilina/nortriptilina: o uso concomitante de valproato de sódio e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. Considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.

Carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): níveis sanguíneos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na administração em conjunto do valproato de sódio e da CBZ em pacientes epiléticos.

Clonazepam: o uso concomitante de valproato de sódio e de clonazepam pode levar a estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

Diazepam: a administração conjunta de valproato de sódio aumentou a fração livre de diazepam.

Etossuximida: o valproato de sódio inibe o metabolismo de etossuximida.

Lamotrigina: sua dose deverá ser reduzida quando administrada em conjunto com valproato de sódio.

Fenobarbital: o valproato de sódio inibe o metabolismo do fenobarbital. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade neurológica.

Fenitoína: 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.

Primidona: é metabolizada em barbiturato e, portanto, pode também estar envolvida em interação semelhante à do valproato de sódio com fenobarbital.

Propofol: pode ocorrer interação significativa entre valproato de sódio e propofol, levando a aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando administrado em conjunto com valproato de sódio, a dose de propofol deve ser reduzida.

Nimodipino: tratamento em conjunto com valproato de sódio pode aumentar a concentração sanguínea de nimodipino até 50%.

Tolbutamida: aumento de tolbutamida em pacientes tratados com valproato de sódio.

Canabidiol: em pacientes de todas as idades que recebem canabidiol concomitantemente 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 (enzimas do fígado) (ver item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO). O monitoramento hepático adequado deve ser exercido 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/ou acetazolamida: administração em conjunto com valproato de sódio foi associada a hiperamonemia (excesso de amônia no organismo), e/ou encefalopatia (alterações das funções do cérebro), além de hipotermia (queda na temperatura do corpo abaixo do normal). Os sintomas de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva ou vômito. Pessoas com atividade mitocondrial alterada do fígado podem requerer maior atenção.

Varfarina: o valproato de sódio aumentou a fração de varfarina no sangue.

Zidovudina: em alguns pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu após a administração de valproato de sódio.

Quetiapina: em conjunto com valproato de sódio pode aumentar o risco de neutropenia (redução no número de neutrófilos no sangue) ou leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue).

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: administrar do medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação gradual da dose a partir de um baixo nível de dose inicial pode evitar a irritação gastrointestinal.

Não ingerir DEPAKENE® com bebidas alcoólicas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente (15-30°C). Proteger da luz e umidade.

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade impresso na embalagem externa.

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

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

Características físicas e organolépticas

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os comprimidos de DEPAKENE® deverão ser engolidos inteiros, sem mastigar, para evitar irritação local da boca e garganta.

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. 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 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

Epilepsia

Dose inicial recomendada: 10-15 mg/kg/dia (única exceção nas crises de ausência 15mg/kg/dia). A dose deve ser aumentada, pelo médico, de 5 a 10 mg/kg/semana até a obtenção da resposta desejada, administrados em doses diárias divididas (2 a 3 vezes ao dia) para alguns pacientes. Dose máxima recomendada: 60 mg/kg/dia.

Em caso de uso em conjunto com outros medicamentos antiepilépticos, as dosagens desses podem ser reduzidas pelo médico em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada no começo do tratamento com valproato de sódio ou atrasada por uma a duas semanas em casos em que exista a preocupação de ocorrência de crises com a redução. A velocidade e duração desta redução do medicamento antiepiléptico concomitante pode ser muito variável e os pacientes devem ser monitorados rigorosamente durante este período com relação a aumento da frequência das convulsões. Se a dose total diária exceder 300 mg ou 500mg (conforme a prescrição médica), ela deve ser administrada de forma dividida. Seu médico dará a orientação necessária para o seu tratamento.

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

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

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

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Número de comprimidos 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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Entretanto, se estiver próximo do horário de tomar a próxima dose do medicamento, pule a dose esquecida.

Não tome duas cápsulas de uma única vez para compensar a dose esquecida.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A classificação da frequência das reações adversas deve seguir os seguintes parâmetros:

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)	muito comum
$\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	comum (frequente)
$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)	incomum (infrequente)
$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ 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 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?
	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 da 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	Morfologia adquirida de Pelger-Huet ¹³ 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, parkinsonismo, 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.
	Desconhecida	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, 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, 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.
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 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?), 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	Bradycardia, 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.

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 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?

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 antiepiléticos.

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.

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 4).

Transtornos psiquiátricos, como agressão, agitação, perturbação da atenção, comportamento anormal, hiperatividade psicomotora e distúrbio de aprendizagem são observados principalmente na população pediátrica.

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

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Não tome doses superiores às recomendadas pelo médico.

Doses muito altas podem causar alteração de consciência podendo chegar ao coma. Doses de DEPAKENE® acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio do coração, pressão baixa e colapso/choque circulatório e coma profundo. Nesses casos, a pessoa deverá ser encaminhada imediatamente para cuidados médicos.

A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® pode resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

Em caso de 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 hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significativa remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou vômito irá variar de acordo com o tempo de ingestão.

Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário adequado. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato de sódio sobre o sistema nervoso central, entretanto, como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato de sódio, deve ser usada com precaução em pacientes epiléticos.

A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® pode resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0315

Farm. Resp.: Marcia C. Corrêa Gomes
CRF-RJ nº 6509

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

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

INDÚSTRIA BRASILEIRA



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

BU 24

ABBOTT CENTER

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

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/10/2023.





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

BULA DO PACIENTE

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: (11) 5536-7000

BULA PARA O PACIENTE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DEPAKENE®
ácido valproico 250 mg

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 FD&C n° 6 e óleo mineral.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Epilepsia: DEPAKENE® (ácido valproico) é indicado isoladamente ou em combinação a outros medicamentos, no tratamento de pacientes adultos e crianças acima de 10 anos com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises. Também é indicado isoladamente ou em combinação a outros medicamentos 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.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O ácido valproico é a substância ativa do DEPAKENE® que se dissocia em íon valproato no trato gastrointestinal. O tratamento com DEPAKENE®, em alguns casos, pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se alcançar os efeitos benéficos. Seu médico dará a orientação no seu caso.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

DEPAKENE® é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

DEPAKENE® é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao ácido valproico ou aos demais componentes da fórmula;
- Conhecida Síndrome de Alpers-Huttenlocher e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir a Síndrome;
- Doença no fígado ou disfunção no fígado significativa;
- Distúrbios do ciclo da ureia (DCU) – desordem genética rara que pode resultar em acúmulo de amônia no sangue;
- Porfíria – distúrbio genético raro que afeta parte da hemoglobina do sangue;
- Deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida com hipocarnitinemia não corrigida.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Gerais: recomenda-se fazer contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento, periodicamente e depois, pois pode haver alteração nas plaquetas e coagulação sanguínea. O aparecimento de hemorragia, manchas roxas ou desordem na capacidade natural de coagulação do paciente são indicativos para a redução da dose ou interrupção da terapia.

DEPAKENE® pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente.

Hepatotoxicidade (toxicidade do fígado)/Disfunção hepática: houve casos fatais de insuficiência do fígado em pacientes recebendo ácido valproico, usualmente durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando o medicamento for administrado em pacientes com história anterior de doença no fígado. Toxicidade no fígado grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, estado de apatia, inchaço facial, falta de apetite e vômito. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas incluindo distúrbios mitocondriais, como deficiência de carnitina, distúrbios do ciclo da ureia, mutações no gene POLG (ver item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?), com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem ter um risco particular de desenvolver toxicidade no fígado. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção do fígado significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção do fígado progrediu apesar da descontinuação do medicamento. Na presença destes sintomas, o médico deve ser imediatamente procurado.

Pancreatite (inflamação do pâncreas): pacientes e responsáveis devem estar cientes que dor abdominal, enjoo, vômito e/ou falta de apetite, podem ser sintomas de pancreatite. Na presença destes sintomas, deve-se procurar o médico imediatamente, pois casos de pancreatite envolvendo risco à vida foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam ácido valproico. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, e outros após vários anos de uso. Houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com ácido valproico.

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 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.

Comportamento e ideação suicida: pacientes tratados com ácido valproico devem ser monitorados para emergências ou piora da depressão, pensamentos sobre automutilação, comportamento ou pensamentos suicidas e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento. Ideação suicida pode ser uma manifestação de transtornos psiquiátricos preexistentes e pode persistir até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Existem

relatos de aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas nestes pacientes. Este risco 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. A supervisão de pacientes de alto risco deve acontecer durante a terapia medicamentosa inicial. 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 (diminuição no número de plaquetas no sangue): a trombocitopenia pode estar relacionada à dose. O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá ser considerado pelo seu médico contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Uso em homens com potencial reprodutivo: um estudo observacional retrospectivo demonstrou um risco aumentado de distúrbios do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com valproato no momento da concepção em comparação com aquelas tratadas com lamotrigina ou levetiracetam (ver seção de Gravidez).

Hiperamonemia (excesso de amônia no organismo): foi relatado o excesso de amônia em associação com a terapia com ácido valproico e pode estar presente mesmo com testes de função do fígado normais. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue inexplicável, estado de apatia, vômito e mudanças no status mental durante o tratamento com DEPAKENE® devem ser tratados imediatamente, e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia (queda de temperatura do corpo abaixo do normal). Se a amônia estiver elevada, o tratamento deve ser descontinuado.

Elevações de amônia sem sintomas são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma pelo médico. Se a elevação persistir a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU) e risco de Hiperamonemia: foi relatada encefalopatia hiperamonêmica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue), algumas vezes fatal, após o início do tratamento com ácido valproico / valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia.

Pacientes com risco de hipocarnitinemia (deficiência de carnitina):

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.

Pacientes com risco aumentado de hipocarnitinemia quando tratados com valproato incluem pacientes com distúrbios metabólicos, como distúrbios mitocondriais relacionados à carnitina, 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.

O médico deve ser informado sobre 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.

Hipotermia (queda da temperatura central do corpo para menos de 35° C): tem sido relatada associada à terapia com ácido valproico, em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato em conjunto, após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do tratamento em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia (estado de apatia), confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório.

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

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: foram raramente relatadas após o início da terapia com o ácido valproico em adultos e crianças. Os pacientes tipicamente, mas não exclusivamente, apresentaram febre e reações de sensibilidade na pele, com envolvimento de outros órgãos do corpo. Outras manifestações associadas podem incluir aumento dos gânglios, inflamação do fígado (hepatite), anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades no sangue, coceira, inflamação nos rins, diminuição do volume de urina, síndrome hepatorenal (envolvendo o fígado e os rins), dor nas articulações e fraqueza. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o ácido valproico deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado pelo médico.

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

Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepiléticas, 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 epilético) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, aconselha-se consultar o seu médico imediatamente.

Aumento do risco de câncer: não é conhecido até o momento.

Aumento do risco de mutações: houve algumas evidências de que a frequência de aberrações cromossômicas poderia estar associada com epilepsia.

Fertilidade: a administração de ácido valproico 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. Amenorreia (ausência de menstruação), ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.

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 medicamento devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso em crianças: a experiência com crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de toxicidade no fígado fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. 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.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o ácido valproico tem um alto potencial de induzir doenças congênitas e crianças expostas ao produto durante a gravidez têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso.

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

Seu 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 tenha entendido e reconhecido os riscos de doenças congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso em crianças expostas ao produto durante a gravidez;
- a paciente tenha entendido 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 tenha entendido a necessidade de visitas 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 tenha entendido 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 tenha recebido 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 doenças congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao ácido valproico em ambiente intrauterino;
- 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 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 à 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 de 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 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 maternas 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 um Guia Médico para reforçar as precauções do uso do produto. Além disso, providenciará um Guia ao 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 ácido valproico.

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.

Más formações congênitas decorrentes da exposição no útero: filhos de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com ácido valproico durante a gravidez apresentaram mais más formações congênitas. Esse risco é maior do que na população em geral (2-3%). Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos dos rins, vias urinárias e genitálias, defeitos nos membros e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo. A exposição no útero ao ácido valproico/valproato de sódio pode resultar em má formação ocular 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.

Risco para filhos de pais tratados com divalproato de sódio: filhos de homens tratados em monoterapia com divalproato no momento da concepção apresentaram um risco aumentado de distúrbios do neurodesenvolvimento em comparação com aqueles tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

Transtornos de desenvolvimento mental decorrentes da exposição no útero: a exposição ao ácido valproico durante a gestação pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O exato período gestacional predisposto a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída.

Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao ácido valproico durante seu período de gestação tem um maior risco de apresentar transtorno relacionado ao autismo em comparação com a população geral. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao ácido valproico durante a gestação apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) comparado com a população em geral.

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 (diminuição do número de plaquetas do sangue), hipofibrinogenemia (diminuição do fibrinogênio do sangue) e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. A afibrinogenemia (caso em que o sangue não coagula normalmente) 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 (baixos níveis de açúcar no sangue) 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, hipercinesia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães que 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 sanguíneos 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 o medicamento deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: uma vez que este medicamento pode produzir alteração do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias com efeito semelhante por exemplo, álcool, os pacientes 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 uso do medicamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Medicamentos que administrados junto ao valproato podem alterar sua depuração:

Ritonavir, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona): aumentam a depuração do valproato

Antidepressivos: pouco efeito na depuração do valproato.

Medicamentos com importante potencial de interação quando usados junto ao valproato, levando a alterações das concentrações do valproato no sangue:

Ácido acetilsalicílico: a concentração de valproato no sangue pode aumentar.

Antibióticos carbapenêmicos (ex: ertapenem, imipenem e meropenem): pode levar a redução significativa de valproato no sangue.

Colestiramina: pode levar a uma diminuição nos níveis de valproato no sangue.

Contraceptivos hormonais contendo estrogênio: pode haver diminuição de valproato no sangue e aumento das crises epiléticas.

Felbamato: pode levar ao aumento de valproato no sangue.

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 (convulsão controle ou controle do humor) e considerar o 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 (ex: lopinavir, ritonavir e outros): podem diminuir os níveis de valproato no sangue.

Rifampicina: pode levar ao aumento de valproato no sangue.

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 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?). 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: antiácidos, cimetidina, ranitidina, clorpromazina, haloperidol, paracetamol, clozapina, lítio, lorazepam, olanzapina, rufinamida.

Medicamentos com outras interações:

Amitriptilina/nortriptilina: o uso concomitante de ácido valproico e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. Considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.

Carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): níveis sanguíneos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na administração em conjunto do ácido valproico e da CBZ em pacientes epiléticos.

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

Diazepam: a administração conjunta de ácido valproico aumentou a fração livre de diazepam.

Etossuximida: o ácido valproico inibe o metabolismo de etossuximida.

Lamotrigina: sua dose deverá ser reduzida quando administrada em conjunto com ácido valproico.

Fenobarbital: o ácido valproico inibe o metabolismo do fenobarbital. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade neurológica.

Fenitoína: 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.

Primidona: é metabolizada em barbiturato e, portanto, pode também estar envolvida em interação semelhante à do ácido valproico com fenobarbital.

Propofol: pode ocorrer interação significativa entre ácido valproico e propofol, levando a aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando administrado em conjunto com ácido valproico, a dose de propofol deve ser reduzida.

Nimodipino: tratamento em conjunto com ácido valproico pode aumentar a concentração sanguínea de nimodipino até 50%.

Tolbutamida: aumento de tolbutamida em pacientes tratados com ácido valproico.

Canabidiol: em pacientes de todas as idades que recebem canabidiol concomitantemente 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 (enzimas do fígado) (ver item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO). O monitoramento hepático adequado deve ser exercido 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/ou acetazolamida: administração em conjunto com ácido valproico foi associada a hiperamonemia (excesso de amônia no organismo), e/ou encefalopatia (alterações das funções do cérebro), além de hipotermia (queda na temperatura do corpo abaixo do normal). Os sintomas de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva ou vômito. Pessoas com atividade mitocondrial alterada do fígado podem requerer maior atenção.

Varfarina: o ácido valproico aumentou a fração de varfarina no sangue.

Zidovudina: em alguns pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu após a administração de ácido valproico.

Quetiapina: em conjunto com ácido valproico pode aumentar o risco de neutropenia (redução no número de neutrófilos no sangue) ou leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue).

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: administrar o medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação gradual da dose a partir de um baixo nível de dose inicial pode evitar a irritação gastrointestinal.

Não ingerir DEPAKENE® com bebidas alcoólicas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente (15-30°C). Proteger da luz e umidade.

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade impresso na embalagem externa.

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

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

Características físicas e organolépticas

DEPAKENE® 250mg: cápsula flexível, de formato oval e de coloração metade laranja opaco e metade laranja claro. É sem sabor e possui odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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. 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 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

EPILEPSIA

Dose inicial recomendada: 10-15 mg/kg/dia (única exceção nas crises de ausência 15mg/kg/dia). A dose deve ser aumentada, pelo médico, de 5 a 10 mg/kg/semana até a obtenção da resposta desejada, administrados em doses diárias divididas (2 a 3 vezes ao dia) para alguns pacientes. Dose máxima recomendada: 60 mg/kg/dia.

Em caso de uso conjunto com outros medicamentos antiepilépticos, as dosagens desses podem ser reduzidas pelo médico em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada no começo do tratamento com ácido valproico ou atrasada por uma a duas semanas em casos em que exista a preocupação de ocorrência de crises com a redução. A velocidade e duração desta redução do medicamento antiepiléptico concomitante pode ser muito variável e os pacientes devem ser monitorados rigorosamente durante este período com relação a aumento da frequência das convulsões. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma dividida. Seu médico dará a orientação necessária para o seu tratamento.

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

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

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

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Número de cápsulas 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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Entretanto, se estiver próximo do horário de tomar a próxima dose do medicamento, pule a dose esquecida.

Não tome duas cápsulas de uma única vez para compensar a dose esquecida.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A classificação da frequência das reações adversas deve seguir os seguintes parâmetros:

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

Sistemas	Frequência	Reação adversa
Alterações congênitas, hereditárias genéticas e		Más formações congênitas e distúrbios de desenvolvimento – ver item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?
	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 da 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	Morfologia adquirida de Pelger-Huet ¹³
Aumento de bilirrubina sérica ¹ , diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide.		
	Muito comum	Sonolência, tremor

Alteração do sistema nervoso	Comum	Amnésia, 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, parkinsonismo, 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.
	Desconhecida	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	Hematuria, 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, <i>rash</i> cutâneo.
	Incomum	Acne, 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, 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.
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 3. QUANDO NÃO DEVO USAR

		ESTE MEDICAMENTO? e 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?), 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	Bradycardia, 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.

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 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 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?

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 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.

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 4).

Transtornos psiquiátricos, como agressão, agitação, perturbação da atenção, comportamento anormal, hiperatividade psicomotora e distúrbio de aprendizagem são observados principalmente na população pediátrica.

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

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

Não tome doses superiores às recomendadas pelo médico.

Doses muito altas podem causar alteração de consciência podendo chegar ao coma. Doses de DEPAKENE® acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio do coração, pressão baixa e colapso/choque circulatório e coma profundo. Nesses casos, a pessoa deverá ser encaminhada imediatamente para cuidados médicos.

A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® pode resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

Em caso de superdosagem de valproato resultando em hiperamonemia, a carnitina pode ser administrada por via intravenosa para tentar normalizar os níveis de amônia.



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

Em situações de superdosagem, a hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significativa remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou vômito irá variar de acordo com o tempo de ingestão.

Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário adequado. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato de sódio sobre o sistema nervoso central, entretanto, como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepiléticos do valproato de sódio, deve ser usada com precaução em pacientes epiléticos.

A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE[®] pode resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0315

Farm. Resp.: Marcia C. Corrêa Gomes
CRF-RJ n° 6509

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

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

INDÚSTRIA BRASILEIRA

BU 24

ABBOTT CENTER

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

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/10/2023.





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

BULA DO PACIENTE

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: (11) 5536-7000

BULA PARA O PACIENTE

I) 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 medida.

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 FD&C nº 40, sabor cereja artificial, água purificada, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Epilepsia: DEPAKENE® (valproato de sódio) é indicado isoladamente ou em combinação a outros medicamentos, no tratamento de pacientes adultos e crianças acima de 10 anos com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises. Também é indicado isoladamente ou em combinação a outros medicamentos 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.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O valproato de sódio é a substância ativa do DEPAKENE® que é convertido a ácido valproico e este se dissocia em íon valproato no trato gastrointestinal. O tratamento com DEPAKENE®, em alguns casos, pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se alcançar os efeitos benéficos. Seu médico dará a orientação no seu caso.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

DEPAKENE® é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

DEPAKENE® é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao valproato de sódio ou aos demais componentes da fórmula;
- Conhecida Síndrome de Alpers-Huttenlocher e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir a Síndrome;
- Doença no fígado ou disfunção no fígado significativa;
- Distúrbios do ciclo da ureia (DCU) – desordem genética rara que pode resultar em acúmulo de amônia no sangue;
- Porfíria – distúrbio genético raro que afeta parte da hemoglobina do sangue.

- Deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida com hipocarnitinemia não corrigida.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Gerais: recomenda-se fazer contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento, periodicamente e depois, pois pode haver alteração nas plaquetas e coagulação sanguínea. O aparecimento de hemorragia, manchas roxas ou desordem na capacidade natural de coagulação do paciente são indicativos para a redução da dose ou interrupção da terapia.

DEPAKENE® pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente.

Hepatotoxicidade (toxicidade do fígado)/Disfunção hepática: houve casos fatais de insuficiência do fígado em pacientes recebendo valproato de sódio, usualmente durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando o medicamento for administrado em pacientes com história anterior de doença no fígado. Toxicidade no fígado grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, estado de apatia, inchaço facial, falta de apetite e vômito. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas incluindo distúrbios mitocondriais, como deficiência de carnitina, distúrbios do ciclo da ureia, mutações no gene POLG (ver item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?), com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem ter um risco particular de desenvolver toxicidade no fígado. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminuiu consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção do fígado significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção do fígado progrediu apesar da descontinuação do medicamento. Na presença destes sintomas, o médico deve ser imediatamente procurado.

Pancreatite (inflamação do pâncreas): pacientes e responsáveis devem estar cientes que dor abdominal, enjoo, vômito e/ou falta de apetite, podem ser sintomas de pancreatite. Na presença destes sintomas, deve-se procurar o médico imediatamente, pois casos de pancreatite envolvendo risco à vida foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato de sódio. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, e outros após vários anos de uso. Houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato de sódio.

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.

Comportamento e ideiação suicida: pacientes tratados com valproato de sódio devem ser monitorados para emergências ou piora da depressão, pensamentos sobre automutilação, comportamento ou pensamentos suicidas, e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento. Ideiação suicida pode ser uma manifestação de

transtornos psiquiátricos preexistentes e pode persistir até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Existem relatos de aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas nestes pacientes. Este risco 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. A supervisão de pacientes de alto risco deve acontecer durante a terapia medicamentosa inicial. 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 (diminuição no número de plaquetas no sangue): a trombocitopenia pode estar relacionada à dose. O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá ser considerado pelo seu médico contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Uso em homens com potencial reprodutivo: um estudo observacional retrospectivo demonstrou um risco aumentado de distúrbios do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com valproato no momento da concepção em comparação com aquelas tratadas com lamotrigina ou levetiracetam (ver seção de Gravidez).

Hiperamonemia (excesso de amônia no organismo): foi relatado o excesso de amônia em associação com a terapia com valproato de sódio e pode estar presente mesmo com testes de função do fígado normais. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue inexplicável, estado de apatia, vômito e mudanças no status mental durante o tratamento com DEPAKENE® devem ser tratados imediatamente, e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia (queda de temperatura do corpo abaixo do normal). Se a amônia estiver elevada, o tratamento deve ser descontinuado.

Elevações de amônia sem sintomas são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma pelo médico. Se a elevação persistir a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU) e risco de Hiperamonemia: 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 de sódio em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia.

Pacientes com risco de hipocarnitinemia (deficiência de carnitina):

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, rbdomiólise e síndrome de Fanconi foram observados, principalmente em pacientes com fatores de risco para hipocarnitinemia ou hipocarnitinemia pré-existente.

Pacientes com risco aumentado de hipocarnitinemia quando tratados com valproato incluem pacientes com distúrbios metabólicos, como distúrbios mitocondriais relacionados à carnitina, 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.

O médico deve ser informado sobre 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.

Hipotermia (queda da temperatura central do corpo para menos de 35° C): tem sido relatada associada à terapia com valproato de sódio, em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato em conjunto, após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do tratamento em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia (estado de apatia), confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório.

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

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: foram raramente relatadas após o início da terapia com o valproato de sódio em adultos e crianças. Os pacientes tipicamente, mas não exclusivamente, apresentaram febre e reações de sensibilidade na pele, com envolvimento de outros órgãos do corpo. Outras manifestações associadas podem incluir aumento dos gânglios, inflamação do fígado (hepatite), anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades no sangue, coceira, inflamação nos rins, diminuição do volume de urina, síndrome hepatorenal (envolvendo o fígado e os rins), dor nas articulações e fraqueza. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o valproato de sódio deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado pelo médico.

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 a 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 a frutose não devem tomar este medicamento.**

Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepiléticas, 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 epilético) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, aconselha-se consultar o seu médico imediatamente.

Aumento do risco de câncer: não é conhecido até o momento.

Aumento do risco de mutações: houve algumas evidências de que a frequência de aberrações cromossômicas poderia estar associada com epilepsia.

Fertilidade: 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. Amenorreia (ausência de menstruação), ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.

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 medicamento devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso em crianças: a experiência com crianças com idade inferior a dois anos tem demonstrado um aumento de risco considerável de desenvolvimento de toxicidade no fígado fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. 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.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o valproato de sódio tem um alto potencial de induzir doenças congênitas e crianças expostas ao produto durante a gravidez têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso.

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

Seu 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 tenha entendido e reconhecido os riscos de doenças congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso em crianças expostas ao produto durante a gravidez;
- a paciente tenha entendido 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 tenha entendido a necessidade de visitas 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 tenha entendido 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 tenha recebido 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 doenças congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino;
- 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 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 de 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 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 maternas 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.

Risco para filhos de pais tratados com divalproato de sódio: filhos de homens tratados em monoterapia com divalproato no momento da concepção apresentaram um risco aumentado de distúrbios do neurodesenvolvimento em comparação com aqueles tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

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.

Más formações congênicas decorrentes da exposição no útero: filhos de mulheres com epilepsia expostas a monoterapia com valproato de sódio durante a gravidez apresentaram mais más formações congênicas. Esse risco é maior do que na população em geral (2-3%). Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos dos rins, vias urinárias e genitálias, defeitos nos membros e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo. A exposição no útero ao valproato de sódio pode resultar em má formação ocular que foram reportados juntamente com outras más formações congênicas. 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 desenvolvimento mental decorrentes da exposição no útero: a exposição ao valproato de sódio durante a gestação pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças

expostas ao valproato de sódio durante a gestação tem um maior risco de apresentar transtorno relacionado ao autismo em comparação com a população geral. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao valproato de sódio durante a gestação apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) comparado com a população em geral.

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 (diminuição do número de plaquetas do sangue), hipofibrinogenemia (diminuição do fibrinogênio do sangue) e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. A afibrinogenemia (caso em que o sangue não coagula normalmente) 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 (baixos níveis de açúcar no sangue) foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação, hipercinesia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães que 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 sanguíneos 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.

Atenção diabéticos: contém açúcar

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: uma vez que este medicamento pode produzir alteração do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias com efeito semelhante por exemplo, álcool, os pacientes 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 uso do medicamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Medicamentos que administrados junto ao valproato podem alterar sua depuração:

Ritonavir, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona): aumentam a depuração do valproato
Antidepressivos: pouco efeito na depuração do valproato.

Medicamentos com importante potencial de interação quando usados junto ao valproato, levando a alterações das concentrações do valproato no sangue:

Ácido acetilsalicílico: a concentração de valproato no sangue pode aumentar.

Antibióticos carbapenêmicos (ex: ertapenem, imipenem e meropenem): pode levar a redução significativa de valproato no sangue.

Colestiramina: pode levar a uma diminuição nos níveis de valproato no sangue.

Contraceptivos hormonais contendo estrogênio: pode haver diminuição de valproato no sangue e aumento das crises epiléticas.

Felbamato: pode levar ao aumento de valproato no sangue.

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 (convulsão controle ou controle do humor) e considerar o 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 (ex: lopinavir, ritonavir e outros): podem diminuir os níveis de valproato no sangue.

Rifampicina: pode levar ao aumento de valproato no sangue.

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 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?). 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: antiácidos, cimetidina, ranitidina, clorpromazina, haloperidol, paracetamol, clozapina, lítio, lorazepam, olanzapina, rufinamida.

Medicamentos com outras interações:

Amitriptilina/nortriptilina: o uso concomitante de valproato de sódio e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. Considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.

Carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): níveis sanguíneos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na administração em conjunto do valproato de sódio e da CBZ em pacientes epiléticos.

Clonazepam: o uso concomitante de valproato de sódio e de clonazepam pode levar a estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

Diazepam: a administração conjunta de valproato de sódio aumentou a fração livre de diazepam.

Etossuximida: o valproato de sódio inibe o metabolismo de etossuximida.

Lamotrigina: sua dose deverá ser reduzida quando administrada em conjunto com valproato de sódio.

Fenobarbital: o valproato de sódio inibe o metabolismo do fenobarbital. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade neurológica.

Fenitoína: 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.

Primidona: é metabolizada em barbiturato e, portanto, pode também estar envolvida em interação semelhante à do valproato de sódio com fenobarbital.

Propofol: pode ocorrer interação significativa entre valproato de sódio e propofol, levando a aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando administrado em conjunto com valproato de sódio, a dose de propofol deve ser reduzida.

Nimodipino: tratamento em conjunto com valproato de sódio pode aumentar a concentração sanguínea de nimodipino até 50%.

Tolbutamida: aumento de tolbutamida em pacientes tratados com valproato de sódio.

Canabidiol: em pacientes de todas as idades que recebem canabidiol concomitantemente 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 (enzimas do fígado) (ver item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO). O monitoramento hepático adequado deve ser exercido 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/ou acetazolamida: administração em conjunto com valproato de sódio foi associada a hiperamonemia (excesso de amônia no organismo), e/ou encefalopatia (alterações das funções do cérebro), além de hipotermia (queda na temperatura do corpo abaixo do normal). Os sintomas de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva ou vômito. Pessoas com atividade mitocondrial alterada do fígado podem requerer maior atenção.

Varfarina: o valproato de sódio aumentou a fração de varfarina no sangue.

Zidovudina: em alguns pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu após a administração de valproato de sódio.

Quetiapina: em conjunto com valproato de sódio pode aumentar o risco de neutropenia (redução no número de neutrófilos no sangue) ou leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue).

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: administrar do medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação gradual da dose a partir de um baixo nível de dose inicial pode evitar a irritação gastrointestinal.

Não ingerir DEPAKENE® com bebidas alcoólicas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente (15-30°C). Proteger da luz.

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade impresso na embalagem externa.

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

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

Características físicas e organolépticas

DEPAKENE® 50mg/mL: líquido límpido, de coloração vermelho-alaranjado a vermelho framboesa, com odor e sabor característico de cereja e livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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. 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 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

Epilepsia

Dose inicial recomendada: 10-15 mg/kg/dia (única exceção nas crises de ausência – 15mg/kg/dia). A dose deve ser aumentada, pelo médico, de 5 a 10 mg/kg/semana até a obtenção da resposta desejada, administrados em doses diárias divididas (2 a 3 vezes ao dia) para alguns pacientes. Dose máxima recomendada: 60 mg/kg/dia.

Em caso de uso em conjunto com medicamentos antiepiléticos, as dosagens desses podem ser reduzidas pelo médico em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada no começo do tratamento com valproato de sódio ou atrasada por uma a duas semanas em casos em que exista a preocupação de ocorrência de crises com a redução. A velocidade e duração desta redução do medicamento antiepilético concomitante pode ser muito variável e os pacientes devem ser monitorados rigorosamente durante este período com relação a aumento da frequência das convulsões. Se a dose total diária exceder 250mg, ela deve ser administrada de forma dividida. Seu médico dará a orientação necessária para o seu tratamento.

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

Medicamentos antiepiléticos 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 epilético com falta de oxigênio e risco à vida.

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

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Número de medidas de 5mL de xarope		
		Primeira Dose do Dia	Segunda Dose do Dia	Terceira Dose do Dia
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
---------	------	---	---	---

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Entretanto, se estiver próximo do horário de tomar a próxima dose do medicamento, pule a dose esquecida.

Não tome duas doses de uma única vez para compensar a dose esquecida.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A classificação da frequência das reações adversas deve seguir os seguintes parâmetros:

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)	muito comum
$\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	comum (frequente)
$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)	incomum (infrequente)
$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ 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 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?
	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 da 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	Morfologia adquirida de Pelger-Huet ¹³ 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, parkinsonismo, 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.
	Desconhecida	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	Hematuria, 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, 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, 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.
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 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?), resistência à insulina, obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele
	Desconhecido	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	Bradycardia, 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.

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 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 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.

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 4).

Transtornos psiquiátricos, como agressão, agitação, perturbação da atenção, comportamento anormal, hiperatividade psicomotora e distúrbio de aprendizagem são observados principalmente na população pediátrica.

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

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

Não tome doses superiores às recomendadas pelo médico.

Doses muito altas podem causar alteração de consciência podendo chegar ao coma. Doses de DEPAKENE® acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio do coração, pressão baixa e colapso/choque circulatório e coma profundo. Nesses casos, a pessoa deverá ser encaminhada imediatamente para cuidados médicos.

A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® pode resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

Em caso de 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 hemodiálise ou hemodíalise mais hemoperfusão podem resultar em uma significativa remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou vômito irá variar de acordo com o tempo de ingestão.

Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário adequado. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato de sódio sobre o sistema nervoso central, entretanto, como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepiléticos do valproato de sódio, deve ser usada com precaução em pacientes epiléticos.

A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® pode resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0315

Farm. Resp.: Marcia C. Corrêa Gomes
CRF-RJ nº 6509

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP



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

CNPJ 56.998.701/0001-16

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

INDÚSTRIA BRASILEIRA

BU 24

ABBOTT CENTER

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

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/10/2023.





Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
 Rua Michigan, 735
 São Paulo, Brasil
 CEP: 04566-905
 T: (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
11/10/2023	Versão Atual	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	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	---	---	---	---	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25



		NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12						4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?		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
28/01/2022	0360510/22-1	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?	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 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 Bulário RDC 60/12	---	---	---	---		4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	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 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
09/12/2021	5042168/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO -	---	---	---	---		1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	VP	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X



		Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III) DIZERES LEGAIS		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	---	---	---	---	<ul style="list-style-type: none"> •4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? •8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	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 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	--	--	--	--	<p>As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações no item:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 	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 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
10/01/2020	0092505/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	---	---	---	---	<p>As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 	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



		RDC 60/12							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 nos itens: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 	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 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 	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 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ▪ 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? ▪ III) DIZERES LEGAIS 	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 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB



									X 100 ML
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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? ▪ 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? ▪ 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ▪ 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? ▪ 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	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 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? ▪ 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ▪ 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? ▪ 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ▪ 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? 	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 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
25/11/2016	2525758/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 	VP	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50



		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12						<ul style="list-style-type: none"> 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 		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 Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---		<p>As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens:</p> <ul style="list-style-type: none"> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	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 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	---	---	---	---		<p>As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? <p>Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.</p>	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 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	---	---	---	---		<p>As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Identificação do medicamento 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE 	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



							<p>MEDICAMENTO?</p> <ul style="list-style-type: none"> 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <p>Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.</p>		<p>OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML</p>
07/05/2015	0402906/15-2	<p>10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12</p>	---	---	---	---	<p>As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <p>Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.</p>	VP	<p>250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML</p>
01/07/2014	0517952/14-1	<p>10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12</p>	---	---	---	---	<p>As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens:</p> <ul style="list-style-type: none"> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP	<p>250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB</p>



							<ul style="list-style-type: none"> ▪ 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? 		X 100 ML
22/08/2013	0700583/13-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	<p>As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? ▪ 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 	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 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	---	---	---	---	<p>1ª submissão no Bulário Eletrônico e alteração do farmacêutico responsável nos Dizeres Legais</p>	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