



MODELO DE BULA

DEPAKOTE[®] ER divalproato de sódio

Formas farmacêuticas e apresentações

DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) 500 mg: embalagem com 20 ou 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada (Lista nº 7126) - Via Oral.

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

Composição

Cada comprimido revestido contém:

divalproato de sódio (equivalente a 500 mg de ácido valpróico)..... 538,1 mg

Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, sorbato de potássio, cobertura Opadry e Opadry II, corante azul.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) age atenuando as crises decorrentes de epilepsia e na prevenção da enxaqueca.

Cuidados de armazenamento: DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) deve ser armazenado em temperatura ambiente (15-30°C) e protegido da luz .

Prazo de validade: o prazo de validade está indicado na embalagem do produto. NÃO USE MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Gravidez e lactação: este medicamento não deve ser tomado por mulheres grávidas, a menos que o médico indique, pois há riscos de dano ao feto. DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando, a menos que o médico indique. Se você engravidar ou desejar engravidar durante o tratamento, informe imediatamente ao seu médico. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se estiver amamentando.

Cuidados de administração: os comprimidos de DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) são para uso oral e devem ser ingeridos inteiros, sem serem triturados ou mastigados. Se houver esquecimento de uma dose, a mesma deve ser



tomada assim que possível, a menos que já esteja próximo ao horário da dose seguinte. Se uma dose for perdida, não dobre a dose na próxima tomada. SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

Interrupção do tratamento: NÃO INTERROMPER O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. Medicamentos antiepilépticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epilético seguido de má oxigenação cerebral e risco de vida. 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.

Reações adversas: INFORME AO SEU MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES DESAGRADÁVEIS, tais como: náuseas, vômitos, queimação no estômago, dor de cabeça, falta de coordenação nos braços e pernas, queda passageira de cabelos, depressão ou agressividade, fraqueza muscular e mal estar relacionado ao fígado.

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

Se durante o tratamento você apresentar letargia inexplicável e vômitos, ou alterações no estado mental, você deverá procurar seu médico imediatamente, pois esses sintomas podem indicar encefalopatia hiperamonêmica (ver **Precauções – Hiperamonemia**).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) não deve ser utilizado concomitantemente com depressores do sistema nervoso central (por exemplo, álcool). INFORME SEU MÉDICO SOBRE QUALQUER MEDICAMENTO QUE ESTEJA USANDO, ANTES DO INÍCIO OU DURANTE O TRATAMENTO.

Contra-indicações: este medicamento não deve ser tomado por pessoa que esteja com alguma doença no fígado e deve ser tomado com cautela por pessoas que já tiveram alguma doença no fígado ou reações alérgicas a outros medicamentos contendo divalproato de sódio ou aos demais componentes do produto.

Precauções: o uso de divalproato de sódio em mulheres grávidas ou com potencial para engravidar deve ser avaliado, pois divalproato de sódio tem sido associado a certos tipos de efeitos teratogênicos. Uma vez que o divalproato de



sódio pode produzir depressão do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias que apresentam esse mesmo efeito (por exemplo, álcool), os pacientes não devem se ocupar de tarefas de risco, como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, até que se tenha certeza de que estes pacientes não ficam sonolentos com o uso deste medicamento. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características

O divalproato de sódio é um composto de coordenação estável de valproato de sódio e ácido valpróico em uma relação molar de 1:1, formado durante a neutralização parcial do ácido valpróico com 0,5 Eq de hidróxido de sódio. O divalproato de sódio é quimicamente designado como dihidrogeno (2-propilpentanoato) de sódio, tem um peso molecular de 310,41 e apresenta-se como um pó branco de odor característico. Sua fórmula molecular é $C_{16}H_{31}NaO_4$.

Farmacologia

Farmacodinâmica

O divalproato de sódio é dissociado em íon valproato no trato gastrointestinal. O mecanismo pelo qual o valproato exerce seu efeito terapêutico não está bem estabelecido. Foi sugerido que sua atividade na epilepsia está relacionada ao aumento das concentrações cerebrais de ácido gama-aminobutírico (GABA).

Farmacocinética

Absorção/Biodisponibilidade: a biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de divalproato de sódio de liberação prolongada (DEPAKOTE[®] ER) administrado em dose única após uma refeição foi de aproximadamente 90% em relação à infusão intravenosa. Quando administrados em doses equivalentes, a biodisponibilidade de divalproato de sódio ER é menor que a de divalproato de sódio (comprimidos de divalproato de sódio de liberação entérica). Em cinco estudos de doses múltiplas, realizados com pessoas saudáveis (N = 82) e pacientes com epilepsia (N = 86), o comprimido de liberação prolongada, administrado uma vez ao dia em jejum ou imediatamente após refeições menores, teve uma biodisponibilidade média de 89% em relação aos comprimidos de liberação entérica (DEPAKOTE[®]) administrados duas, três ou quatro vezes ao dia.

Nestes estudos, foram encontradas concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de valproato em média 4 a 17 horas após a ingestão de comprimidos de divalproato de sódio de liberação prolongada. Após múltiplas doses de



divalproato de sódio de liberação prolongada, a concentração plasmática de valproato era 10 a 20% menor que a resultante da administração de divalproato de sódio administrado duas, três ou quatro vezes ao dia.

Conversão do divalproato de sódio para o divalproato de sódio de liberação prolongada:

Quando o divalproato de sódio de liberação prolongada é administrado em doses de 8 a 20% maior do que a dose total diária de divalproato de sódio, as duas formulações são bioequivalentes. Em dois estudos randomizados, cruzados, doses múltiplas diárias de divalproato de sódio foram de 8 a 20% maior do que a dose única diária do divalproato de sódio de liberação prolongada. Nestes estudos, o divalproato de sódio de liberação prolongada e o divalproato de sódio foram equivalentes com respeito à área sob a curva (AUC, uma medida de extensão da biodisponibilidade). Adicionalmente, a $C_{m\acute{a}x}$ foi menor, e a $C_{m\acute{i}n}$ ou foi maior ou indiferente, para o divalproato de sódio de liberação prolongada, em relação ao divalproato de sódio.

Foram avaliadas drogas antiepilépticas concomitantes, que induzem o sistema das isoenzimas do citocromo P450 (topiramato, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, e lamotrigina), e não foram demonstradas alterações significativas na biodisponibilidade do valproato tanto para divalproato de sódio quanto para divalproato de sódio ER.

Biodisponibilidade dos comprimidos de divalproato de sódio de liberação prolongada (ER) em relação aos comprimidos de divalproato de sódio, quando a dose de divalproato de sódio ER é de 8 a 20% maior do que a dose de divalproato de sódio.

<u>População do estudo</u>	<u>Divalproato de sódio ER vs. Divalproato de sódio</u>	<u>Biodisponibilidade relativa</u>		
		AUC_{24}	$C_{m\acute{a}x}$	$C_{m\acute{i}n}$
Voluntários saudáveis (n=35)	1000 & 1500 mg divalproato de sódio ER vs. 875 & 1250 mg divalproato de sódio	1,059	0,882	1,173
Pacientes com epilepsia e uso concomitante de drogas antiepilépticas indutoras de enzimas (n=64).	1000 & 5000 mg divalproato de sódio ER vs. 875 & 4250 mg divalproato de sódio	1,008	0,899	1,022



Distribuição: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração: a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/mL para 18,5% com concentração de 130 mcg/mL. A ligação protéica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros fármacos (ex.: ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar certas ligações protéicas de fármacos (ex.: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida) (ver **Interações medicamentosas**). As concentrações de valproato no líquido aproximam-se das concentrações de valproato não ligado a proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).

Metabolismo: o valproato é metabolizado quase que totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30% a 50% de uma dose administrada aparece na urina como conjugado glicuronídeo. A beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, metabolizando mais de 40% da dose. Geralmente, menos de 15 a 20% da dose administrada é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% da dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina. A relação entre dose e concentração total de valproato não é linear; a concentração não aumenta proporcionalmente à dose, mas numa extensão menor, devido à saturação da ligação protéica plasmática. A cinética do fármaco não ligado a proteínas plasmáticas é linear.

Eliminação: a depuração plasmática média e o volume de distribuição do valproato total são de 0,56 L/h/1,73m² e 11 L/1,73m², respectivamente. A depuração plasmática média e o volume de distribuição do valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m² e 92 L/1,73 m², respectivamente. A meia-vida terminal média para a monoterapia com valproato varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes que tomam medicamento anticonvulsivante que seja indutor enzimático (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) irão depurar valproato mais rapidamente. Devido a estas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos anticonvulsivantes deve ser intensificada, tanto na introdução quanto na descontinuação do tratamento.

Populações especiais:

Neonatos: (Nota: A segurança e a eficácia do divalproato de sódio de liberação prolongada na profilaxia de enxaqueca em crianças não foram estabelecidas. Dessa forma, a informação abaixo é aplicável somente nos casos de epilepsia em pacientes pediátricos). Crianças nos dois primeiros meses de vida têm capacidade de eliminação de valproato bastante reduzida quando comparadas com crianças mais velhas e adultos. Isto é resultado tanto da redução da depuração (talvez em virtude da demora no desenvolvimento da glicuronosil-transferase e outros sistemas enzimáticos envolvidos na eliminação do valproato), quanto do aumento do volume de distribuição (devido, em parte, à



ligação protéica plasmática diminuída). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças com menos de 10 dias variou de 10 a 67 horas e em crianças com mais de dois meses de vida, de 7 a 13 horas.

Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) têm depuração 50% mais alta do que os adultos, em relação ao peso (mL/ min/ kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.

O perfil farmacocinético do valproato após a administração de divalproato de sódio de liberação prolongada foi analisado em um estudo multicêntrico aberto de doses múltiplas com crianças e adolescentes.

A dosagem de DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) variou de 250 mg a 1750 mg uma vez ao dia.

Os parâmetros de concentração-tempo produzidos com a administração de DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) em pacientes pediátricos (10-17 anos) foram semelhantes aos observados em adultos.

(Nota: a segurança e a eficácia de DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) na profilaxia da enxaqueca em pacientes pediátricos não foram estabelecidas, portanto, a informação acima se aplica à população pediátrica somente quando indicado para epilepsia).

Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) têm uma capacidade diminuída de eliminação de valproato, quando comparados a adultos jovens (entre 22 e 26 anos). A depuração intrínseca está diminuída em 39% e a fração livre de valproato está aumentada em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos (ver **Posologia e administração – Pacientes idosos**).

Sexo: não há diferenças no clearance da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal ente homens e mulheres ($4,8 \pm 0,17$ e $4,7 \pm 0,07$ L/h/1,73m², respectivamente).

Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do valproato não foram estudados.

Doenças hepáticas: doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato (ver **Contra-indicações e Precauções e Advertências - Hepatotoxicidade**). Em um estudo, a depuração de valproato livre estava diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, em relação a 6 indivíduos saudáveis. Neste estudo, a meia-vida do valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doença hepática também está associada com decréscimo das concentrações de albumina e com frações mais altas de valproato não ligado (aumento de 2 a 2,6 vezes). Conseqüentemente, a monitoração de concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas em pacientes com doença hepática, enquanto as concentrações totais podem parecer normais. **Doenças renais:** uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 10 mL/minuto); no entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. Portanto, ajustes de doses parecem não ser necessários em pacientes com insuficiência



renal. A ligação protéica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitoração das concentrações totais pode ser enganosa.

Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a ligação protéica não-linear e concentração-dependente do valproato, que afeta a depuração da substância. Por isso, a monitoração do valproato sérico total não pode fornecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a ligação protéica plasmática do valproato é dependente da concentração, a fração livre aumenta cerca de 10% em 40 mcg/mL para 18,5% em 130 mcg/mL. Ocorrem frações livres maiores do que o esperado em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e pacientes com doença hepática ou renal.

Epilepsia: a faixa terapêutica para epilepsia é geralmente considerada entre 50 e 100 mcg/mL de valproato total, embora alguns pacientes possam ser controlados com concentrações plasmáticas menores ou até maiores.

Indicações

Epilepsia: DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) está indicado como monoterápico ou como adjuvante no tratamento de pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada quanto em associação com outros tipos de crises convulsivas. DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) também está indicado como monoterápico ou como adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos. Está indicado em esquemas terapêuticos associados nos casos de crises múltiplas, que incluem crises de ausência, em pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos. Ausência simples é definida como breve perda dos sentidos ou perda de consciência acompanhada por determinadas descargas epiléticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. Ausência complexa é o termo utilizado quando outros sinais também estão presentes.

Enxaqueca: DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) é indicado para profilaxia de enxaqueca em adultos. Não há evidência de que DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) seja útil no tratamento agudo de enxaquecas.

Uma vez que o ácido valpróico pode prejudicar o feto, DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) só deve ser considerado para mulheres com potencial para engravidar após discussão do risco com a paciente e consideração destes frente aos potenciais benefícios do tratamento (Ver **USO DURANTE A GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**).

Contra-indicações



DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) não deve ser administrado a pacientes com doença hepática ou disfunção hepática significativa.

DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao divalproato de sódio.

DEPAKOTE® ER está contra-indicado a pacientes com conhecido distúrbio do ciclo da uréia (ver **Advertências**).

Precauções e Advertências

Precauções

DISFUNÇÃO HEPÁTICA: VER CONTRA INDICAÇÕES E ADVERTÊNCIAS

PANCREATITE: VER ADVERTÊNCIAS.

HIPERAMONEMIA: HIPERAMONEMIA FOI RELATADA EM ASSOCIAÇÃO COM A TERAPIA COM VALPROATO E PODE ESTAR PRESENTE MESMO COM TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA NORMAIS. EM PACIENTES QUE DESENVOLVEREM LETARGIA INEXPLICADA E VÔMITOS, OU MUDANÇAS NO STATUS MENTAL, ENCEFALOPATIA HIPERAMONÊMICA DEVE SER CONSIDERADA E O NÍVEL DE AMÔNIA DEVE SER MENSURADO. SE A AMÔNIA ESTIVER ELEVADA, A TERAPIA COM VALPROATO DEVE SER DESCONTINUADA. INTERVENÇÕES APROPRIADAS PARA O TRATAMENTO DA HIPERAMONEMIA DEVEM SER INICIADAS, E OS PACIENTES DEVEM SER SUBMETIDOS À INVESTIGAÇÃO PARA DETERMINAR POSSÍVEIS DESORDENS DO CICLO DA URÉIA (VER TERAPIA) (VER CONTRA-INDICAÇÕES E ADVERTÊNCIAS – DISTÚRBIOS DO CICLO DA URÉIA E PRECAUÇÕES – HIPERAMONEMIA).

ELEVAÇÕES ASSINTOMÁTICAS DE AMÔNIA SÃO MAIS COMUNS, E QUANDO PRESENTES, REQUEREM MONITORAMENTO INTENSIVO DOS NÍVEIS DE AMÔNIA NO PLASMA. SE A ELEVAÇÃO PERSISTIR A DESCONTINUAÇÃO DA TERAPIA COM VALPROATO DEVE SER CONSIDERADA.

HIPERAMONEMIA E ENCEFALOPATIA ASSOCIADAS COM O USO CONCOMITANTE DE TOPIRAMATO: A ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DE TOPIRAMATO E DE ÁCIDO VALPROICO FOI ASSOCIADA COM HIPERAMONEMIA, COM OU SEM ENCEFALOPATIA, EM PACIENTES QUE TOLERARAM UMA OU OUTRA DROGA ISOLADAMENTE. OS SINTOMAS CLÍNICOS DE ENCEFALOPATIA POR HIPERAMONEMIA INCLUEM FREQUENTEMENTE ALTERAÇÕES AGUDAS NO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA E/OU NA FUNÇÃO COGNITIVA, COM LETARGIA OU VÔMITOS. NA MAIORIA DOS CASOS, OS SINTOMAS E SINAIS REGRIDEM COM A



DESCONTINUAÇÃO DE UMA OU OUTRA DROGA. ESTE EVENTO ADVERSO NÃO É DEVIDO A UMA INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA. NÃO SE SABE SE A MONOTERAPIA COM TOPIRAMATO ESTÁ ASSOCIADA A HIPERAMONEMIA.

OS PACIENTES COM ERROS INATOS DO METABOLISMO OU ATIVIDADE MITOCONDRIAL HEPÁTICA REDUZIDA PODEM APRESENTAR RISCO AUMENTADO PARA HIPERAMONEMIA, COM OU SEM ENCEFALOPATIA. EMBORA NÃO ESTUDADA, A INTERAÇÃO DE TOPIRAMATO E ÁCIDO VALPROICO PODE EXACERBAR DEFEITOS EXISTENTES OU REVELAR DEFICIÊNCIAS EM PESSOAS SUSCETÍVEIS (VER CONTRA-INDICAÇÕES E ADVERTÊNCIAS – DISTÚRBIOS DO CICLO DA URÉIA E PRECAUÇÕES - HIPERAMONEMIA).

GERAIS: PELO FATO DE TEREM SIDO RELATADOS CASOS DE ALTERAÇÕES NA FASE SECUNDÁRIA DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA, TROMBOCITOPENIA E ANORMALIDADE NOS PARÂMETROS DA COAGULAÇÃO (EX. FIBRINOGENIO BAIXO), RECOMENDA-SE A CONTAGEM DE PLAQUETAS E REALIZAÇÃO DE TESTES DE COAGULAÇÃO ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO E DEPOIS, PERIODICAMENTE. OS PACIENTES COM INDICAÇÃO DE CIRURGIA ELETIVA DEVEM SER MONITORADOS COM RELAÇÃO À CONTAGEM DE PLAQUETAS E TESTES DE COAGULAÇÃO ANTES DA CIRURGIA. UMA VEZ QUE O DIVALPROATO DE SÓDIO PODE INTERAGIR COM MEDICAMENTOS CAPAZES DE INDUZIR ENZIMAS ADMINISTRADOS CONCOMITANTEMENTE, DETERMINAÇÕES PERIÓDICAS DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE VALPROATO E MEDICAMENTOS CONCOMITANTES SÃO RECOMENDADAS DURANTE A TERAPIA INICIAL (VER **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). O VALPROATO É ELIMINADO PARCIALMENTE PELA URINA, COMO METABÓLITO CETÔNICO, O QUE PODE PREJUDICAR A INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DO TESTE DE CORPOS CETÔNICOS NA URINA. FORAM RELATADAS ALTERAÇÕES NOS TESTES DA FUNÇÃO DA TIREÓIDE ASSOCIADAS AO USO DE VALPROATO. DESCONHECE-SE O SIGNIFICADO CLÍNICO DESSE FATO. IDEAÇÃO SUICIDA PODE SER UMA MANIFESTAÇÃO DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS PREEXISTENTES E PODE PERSISTIR ATÉ QUE OCORRA REMISSÃO SIGNIFICANTE DOS SINTOMAS. SUPERVISÃO DE PACIENTES DE ALTO RISCO DEVE ACOMPANHAR A TERAPIA MEDICAMENTOSA INICIAL. HÁ ESTUDOS *IN VITRO* QUE SUGEREM QUE O VALPROATO ESTIMULA A REPLICAÇÃO DOS VÍRUS HIV E CMV EM CERTAS CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS. A CONSEQÜÊNCIA CLÍNICA, SE HOVER, NÃO É CONHECIDA. ALÉM DISSO, A RELEVÂNCIA DE TAIS ACHADOS *IN VITRO* É INCERTA PARA PACIENTES RECEBENDO TERAPIA ANTI-RETROVIRAL SUPRESSIVA MÁXIMA. ENTRETANTO, ESTES DADOS DEVEM SER LEVADOS EM CONSIDERAÇÃO AO SE INTERPRETAR RESULTADOS DA MONITORIZAÇÃO REGULAR DA CARGA VIRAL EM



PACIENTES INFECTADOS PELO HIV RECEBENDO VALPROATO OU NO ACOMPANHAMENTO CLINICO DE PACIENTES INFECTADOS POR CMV.

REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE DE MÚLTIPLOS ORGÃOS: REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE DE MÚLTIPLOS ORGÃOS FORAM RARAMENTE RELATADAS COM ASSOCIAÇÃO TEMPORAL PRÓXIMA AO INÍCIO DA TERAPIA COM O VALPROATO EM ADULTOS E EM PACIENTES PEDIÁTRICOS. EMBORA HOUVESSE UM NÚMERO LIMITADO DE RELATÓRIOS, MUITOS DESTES CASOS RESULTARAM EM HOSPITALIZAÇÃO. OS SINAIS E OS SINTOMAS DESTES DISTÚRBIOS ERAM DIVERSOS; ENTRETANTO, OS PACIENTES TÍPICAMENTE, EMBORA NÃO EXCLUSIVAMENTE, APRESENTARAM FEBRE E ERUPÇÕES CUTÂNEAS, COM ENVOLVIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS. OUTRAS MANIFESTAÇÕES ASSOCIADAS PODEM INCLUIR LINFOADENOPATIA, HEPATITE, ANORMALIDADE DE TESTES DE FUNÇÃO DO FÍGADO, ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS (POR EXEMPLO, EOSINOFILIA, TROMBOCITOPENIA, NEUTROPENIA), PRURIDO, NEFRITE, OLIGÚRIA, SÍNDROME HEPATORENAL, ARTRALGIA E ASTENIA. COMO O DISTÚRBO É VARIÁVEL EM SUA EXPRESSÃO, SINAIS E SINTOMAS DE OUTROS ÓRGÃOS NÃO RELACIONADOS AQUI PODEM OCORRER. SE HOUVER SUSPEITA DESTA REAÇÃO, O VALPROATO DEVE SER INTERROMPIDO E UM TRATAMENTO ALTERNATIVO SER INICIADO. EMBORA A EXISTÊNCIA DE SENSIBILIDADE CRUZADA COM OUTRAS DROGAS QUE PRODUZEM ESTA SÍNDROME NÃO SEJA CLARA, A EXPERIÊNCIA COM DROGAS ASSOCIADAS À HIPERSENSIBILIDADE DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS INDICARIA QUE ISSO É POSSÍVEL.

Advertências

HEPATOTOXICIDADE: CASOS DE INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA RESULTANDO EM FATALIDADE OCORRERAM EM PACIENTES RECEBENDO ÁCIDO VALPRÓICO. ESTES INCIDENTES EM GERAL OCORRERAM DURANTE OS PRIMEIROS SEIS MESES DE TRATAMENTO. HEPATOTOXICIDADE GRAVE OU FATAL PODE SER PRECEDIDA POR SINTOMAS NÃO ESPECÍFICOS, COMO MAL-ESTAR, FRAQUEZA, LETARGIA, EDEMA FACIAL, ANOREXIA E VÔMITOS. EM PACIENTES COM EPILEPSIA, A PERDA DE CONTROLE DE CRISES TAMBÉM PODE OCORRER. OS PACIENTES DEVEM SER CUIDADOSAMENTE MONITORIZADOS QUANTO AO APARECIMENTO DESSES SINTOMAS. TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA DEVERÃO SER REALIZADOS ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO E EM INTERVALOS FREQUENTES APÓS INICIADO, ESPECIALMENTE DURANTE OS PRIMEIROS SEIS MESES. NO ENTANTO, OS MÉDICOS NÃO DEVEM CONFIAR TOTALMENTE NA BIOQUÍMICA SÉRICA, UMA VEZ QUE ESTES EXAMES NEM SEMPRE APRESENTAM ALTERAÇÕES, SENDO, PORTANTO, FUNDAMENTAL A



OBTENÇÃO DE HISTÓRIA CLÍNICA E REALIZAÇÃO DE EXAMES FÍSICOS CUIDADOSOS. DEVE-SE TER MUITO CUIDADO QUANDO DIVALPROATO DE SÓDIO FOR ADMINISTRADO A PACIENTES COM HISTÓRIA PREGRESSA DE DOENÇA HEPÁTICA. PACIENTES EM USO DE MÚLTIPLOS ANTICONVULSIVANTES, CRIANÇAS, PACIENTES COM DOENÇAS METABÓLICAS CONGÊNITAS, COM DOENÇA CONVULSIVA GRAVE ASSOCIADA A RETARDO MENTAL E PACIENTES COM DOENÇA CEREBRAL ORGÂNICA PODEM ESTAR PARTICULARMENTE SOB RISCO DE DESENVOLVER HEPATOTOXICIDADE. A EXPERIÊNCIA TEM DEMONSTRADO QUE CRIANÇAS ABAIXO DE DOIS ANOS DE IDADE APRESENTAM UM RISCO CONSIDERAVELMENTE MAIOR DE DESENVOLVER HEPATOTOXICIDADE FATAL, ESPECIALMENTE AQUELAS COM AS CONDIÇÕES ANTERIORMENTE MENCIONADAS. QUANDO O DIVALPROATO DE SÓDIO FOR USADO NESTE GRUPO DE PACIENTES, DEVERÁ SER ADMINISTRADO COM EXTREMO CUIDADO E COMO AGENTE ÚNICO. OS BENEFÍCIOS DA TERAPIA DEVEM SER AVALIADOS EM RELAÇÃO AOS RISCOS. A EXPERIÊNCIA EM EPILEPSIA TEM INDICADO QUE A INCIDÊNCIA DE HEPATOTOXICIDADE FATAL DECRESCER CONSIDERAVELMENTE, DE FORMA PROGRESSIVA, EM PACIENTES MAIS VELHOS. O MEDICAMENTO DEVE SER DESCONTINUADO IMEDIATAMENTE NA PRESENÇA DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA SIGNIFICATIVA, SUSPEITA OU APARENTE. EM ALGUNS CASOS, A DISFUNÇÃO HEPÁTICA PROGREDIU APESAR DA DESCONTINUAÇÃO DO MEDICAMENTO.

PANCREATITE: CASOS DE PANCREATITE ENVOLVENDO RISCO DE VIDA FORAM RELATADOS TANTO EM CRIANÇAS COMO EM ADULTOS QUE RECEBERAM VALPROATO. ALGUNS DESSES CASOS FORAM DESCRITOS COMO HEMORRÁGICOS COM RÁPIDA PROGRESSÃO DOS SINTOMAS INICIAIS A ÓBITO. OCORRERAM CASOS TANTO LOGO APÓS O INÍCIO DO USO, QUANTO APÓS VÁRIOS ANOS DE USO. O ÍNDICE BASEADO NOS CASOS RELATADOS EXCEDE O ESPERADO NA POPULAÇÃO EM GERAL E HOUVE CASOS NOS QUAIS A PANCREATITE RECORREU APÓS NOVA TENTATIVA COM VALPROATO. EM ESTUDOS CLÍNICOS, OCORRERAM 2 CASOS DE PACREATITE SEM ETIOLOGIA ALTERNATIVA EM 2416 PACIENTES, REPRESENTANDO EXPERIÊNCIA DE 1044 PACIENTES-ANOS. PACIENTES E RESPONSÁVEIS DEVEM SER ADVERTIDOS QUE DOR ABDOMINAL, NÁUSEA, VÔMITOS E/OU ANOREXIA, PODEM SER SINTOMAS DE PANCREATITE, REQUERENDO AVALIAÇÃO MÉDICA IMEDIATA. SE FOR DIAGNOSTICADA PANCREATITE, O VALPROATO DEVERÁ SER DESCONTINUADO. O TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA A CONDIÇÃO MÉDICA SUBJACENTE DEVE SER INICIADO CONFORME CLINICAMENTE INDICADO (VER **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**).

TROMBOCITOPENIA: A FREQUÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS (PARTICULARMENTE ENZIMAS HEPÁTICAS ELEVADAS E TROMBOCITOPENIA) PODE ESTAR RELACIONADA À DOSE. NUM ESTUDO



CLÍNICO COM DIVALPROATO DE SÓDIO COMO MONOTERAPIA EM PACIENTES COM EPILEPSIA, 34/126 PACIENTES (27%) RECEBENDO APROXIMADAMENTE 50 MG/KG/DIA, EM MÉDIA, APRESENTARAM PELO MENOS UM VALOR DE PLAQUETAS $\leq 75 \times 10^9$ /L. APROXIMADAMENTE METADE DESSES PACIENTES TIVERAM O TRATAMENTO DESCONTINUADO, COM RETORNO DAS CONTAGENS DE PLAQUETAS AO NORMAL. NOS PACIENTES REMANESCENTES, AS CONTAGENS DE PLAQUETAS NORMALIZARAM-SE MESMO COM A CONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO. NESTE ESTUDO, A PROBABILIDADE DE TROMBOCITOPENIA PARECEU AUMENTAR SIGNIFICATIVAMENTE EM CONCENTRAÇÕES TOTAIS DE VALPROATO ≥ 110 MCG/ML (MULHERES) OU ≥ 135 MCG/ML (HOMENS). O BENEFÍCIO TERAPÊUTICO QUE PODE ACOMPANHAR AS MAIORES DOSES DEVERÁ, PORTANTO, SER PESADO CONTRA A POSSIBILIDADE DE MAIOR INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS.

DISTÚRBIOS DO CICLO DA URÉIA (DCU): FOI RELATADA ENCEFALOPATIA HIPERAMONÊMICA, ALGUMAS VEZES FATAL, APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO COM VALPROATO EM PACIENTES COM DISTÚRBIOS DO CICLO DA URÉIA, UM GRUPO DE ANORMALIDADES GENÉTICAS INCOMUNS, PARTICULARMENTE A DEFICIÊNCIA DE ORNITINA-TRANSCARBAMILASE. ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO COM VALPROATO, A AVALIAÇÃO COM RELAÇÃO À PRESENÇA DE DCU DEVE SER CONSIDERADA NOS SEGUINTE PACIENTES: 1) AQUELES COM HISTÓRIA DE ENCEFALOPATIA INEXPLICÁVEL OU COMA, ENCEFALOPATIA ASSOCIADA A SOBRECARGA PROTÉICA, ENCEFALOPATIA RELACIONADA COM A GESTAÇÃO OU PÓS-PARTO, RETARDO MENTAL INEXPLICÁVEL, OU HISTÓRIA DE AMÔNIA OU GLUTAMINA PLASMÁTICA ELEVADA; 2) AQUELES COM VÔMITOS CÍCLICOS E LETARGIA, EPISÓDIOS DE IRRITABILIDADE EXTREMA, ATAXIA, BAIXOS NÍVEIS DE URÉIA SANGÜÍNEA, INTOLERÂNCIA A PROTEÍNA; 3) AQUELES COM HISTÓRIA FAMILIAR DE DCU OU HISTÓRIA FAMILIAR DE ÓBITOS INFANTIS INEXPLICADOS (PARTICULARMENTE MENINOS). 4) AQUELES COM OUTROS SINAIS OU SINTOMAS DE DCU. PACIENTES QUE DESENVOLVEREM SINAIS OU SINTOMAS DE ENCEFALOPATIA HIPERAMONÊMICA INEXPLICÁVEL DURANTE O TRATAMENTO COM VALPROATO, DEVEM SER TRATADOS IMEDIATAMENTE (INCLUINDO A INTERRUPTÃO DO TRATAMENTO COM VALPROATO) E SER AVALIADOS COM RELAÇÃO À PRESENÇA DE UM DISTÚRBO DO CICLO DA URÉIA SUBJACENTE. (VER **PRECAUÇÕES**).

CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE E FERTILIDADE: O ÁCIDO VALPRÓICO FOI ADMINISTRADO POR VIA ORAL A RATOS *SPRAGUE DAWLEY* E CAMUNDONGOS *ICR (HA/ICR)* EM DOSES DE 80 E 170 MG/KG/DIA (APROXIMADAMENTE 10 E 50% DA DOSE DIÁRIA MÁXIMA HUMANA NA BASE DE MG/M²) DURANTE DOIS ANOS. EM AMBAS AS ESPÉCIES FORAM OBSERVADAS UMA VARIEDADE DE TUMORES. OS PRINCIPAIS ACHADOS



FORAM UM AUMENTO ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTE DA INCIDÊNCIA DE FIBROSSARCOMAS SUBCUTÂNEOS EM RATOS MACHOS QUE RECEBERAM ALTAS DOSES DE VALPROATO, E UMA TENDÊNCIA DOSE-RELACIONADA ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTE PARA ADENOMA PULMONAR BENIGNO, EM CAMUNDONGOS MACHOS QUE RECEBERAM VALPROATO. O SIGNIFICADO DESSES ACHADOS PARA O HOMEM NÃO É CONHECIDO ATÉ O MOMENTO. ESTUDOS COM VALPROATO, USANDO SISTEMAS BACTERIANOS *IN VITRO* (TESTE DE AMES) NÃO EVIDENCIARAM EFEITOS LETAIS DOMINANTES EM CAMUNDONGOS, NEM AUMENTO NA FREQUÊNCIA DE ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM UM ESTUDO CITOGENÉTICO *IN VIVO* EM RATOS. AUMENTO NA FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES NAS CROMÁTIDES IRMÃS (SCE) FOI RELATADO EM UM ESTUDO COM CRIANÇAS EPILÉPTICAS RECEBENDO VALPROATO, MAS ESTA ASSOCIAÇÃO NÃO FOI OBSERVADA EM ESTUDOS CONDUZIDOS COM ADULTOS. HOUE ALGUMAS EVIDÊNCIAS DE QUE A FREQUÊNCIA DE SCE PODERIA ESTAR ASSOCIADA COM EPILEPSIA. O SIGNIFICADO BIOLÓGICO DESSE AUMENTO NÃO É CONHECIDO. ESTUDOS DE TOXICIDADE CRÔNICA EM RATOS JOVENS E ADULTOS E EM CÃES DEMONSTRARAM REDUÇÃO DA ESPERMATOGÊNESE E ATROFIA TESTICULAR COM DOSES ORAIS DE 400 MG/KG/DIA OU MAIS EM RATOS (APROXIMADAMENTE EQUIVALENTE OU MAIOR DO QUE A DOSE DIÁRIA MÁXIMA EM HUMANOS, NA BASE DE MG/M²), E 150 MG/KG/DIA OU MAIS EM CÃES (APROXIMADAMENTE 1,4 VEZES MAIOR DO QUE A DOSE DIÁRIA MÁXIMA EM HUMANOS, NA BASE DE MG/M²). ESTUDOS DE FERTILIDADE DE SEGMENTO EM RATOS MOSTRARAM QUE DOSES ORAIS DE ATÉ 350 MG/KG/DIA (APROXIMADAMENTE IGUAL À DOSE MÁXIMA DIÁRIA EM HUMANOS NA BASE DE MG/M²) DURANTE 60 DIAS NÃO AFETARAM A FERTILIDADE. O EFEITO DO VALPROATO NO DESENVOLVIMENTO TESTICULAR E NA PRODUÇÃO ESPERMÁTICA DE FERTILIDADE EM HUMANOS NÃO É CONHECIDO.

USO DURANTE A GRAVIDEZ E LACTAÇÃO: HÁ DADOS QUE SUGEREM UMA INCIDÊNCIA AUMENTADA DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS ASSOCIADAS COM O USO DO ÁCIDO VALPROÍCO DURANTE A GRAVIDEZ, QUANDO COMPARADA COM ALGUMAS OUTRAS DROGAS ANTIEPILEPTICAS. CONSEQÜENTEMENTE, O ÁCIDO VALPRÓICO DEVE SER CONSIDERADO PARA MULHERES COM POTENCIAL PARA ENGRAVIDAR SOMENTE DEPOIS QUE OS RISCOS FOREM DISCUTIDOS EXTENSAMENTE COM A PACIENTE E PESADOS DE ENCONTRO AOS BENEFÍCIOS POTENCIAIS DO TRATAMENTO.

HÁ VÁRIOS RELATOS NA LITERATURA CLÍNICA QUE INDICAM QUE O USO DE MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVANTES EM GERAL, DURANTE A GRAVIDEZ, RESULTA EM UM AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE DEFEITOS CONGÊNITOS NO FETO. PORTANTO, OS ANTICONVULSIVANTES SÓ DEVEM SER ADMINISTRADOS A MULHERES COM POTENCIAL PARA



ENGRAVIDAR SE DEMONSTRAREM CLARAMENTE SEREM ESSENCIAIS NO TRATAMENTO DE SUAS CRISES CONVULSIVAS. OS DADOS DESCRITOS ABAIXO FORAM OBTIDOS QUASE QUE EXCLUSIVAMENTE DE MULHERES QUE RECEBERAM VALPROATO PARA TRATAR A EPILEPSIA. RELATOS PUBLICADOS E NÃO PUBLICADOS INDICARAM QUE O ÁCIDO VALPRÓICO PODE PRODUZIR EFEITOS TERATOGENICOS, TAIS COMO DEFEITOS NO CANAL NEURAL (EXEMPLO, ESPINHA BÍFIDA) NOS FETOS DE MULHERES RECEBENDO O MEDICAMENTO DURANTE A GRAVIDEZ. A INCIDÊNCIA DE DEFEITOS NO CANAL NEURAL NO FETO PODE SER AUMENTADA EM GESTANTES QUE RECEBEREM VALPROATO DURANTE O PRIMEIRO TRIMESTRE DA GRAVIDEZ. CENTROS DE CONTROLE DE DOENÇAS (CDC) DOS ESTADOS UNIDOS ESTIMARAM EM APROXIMADAMENTE 1 A 2% O RISCO DE CRIANÇAS NASCIDAS DE MULHERES EXPOSTAS AO ÁCIDO VALPRÓICO APRESENTAREM ESPINHA BÍFIDA. OUTRAS ANORMALIDADES CONGÊNITAS (DEFEITOS CRÂNIO-FACIAIS, MALFORMAÇÕES CARDIOVASCULARES E ANORMALIDADES ENVOLVENDO VÁRIOS SISTEMAS CORPORAIS), COMPATÍVEIS OU INCOMPATÍVEIS COM A VIDA, FORAM RELATADAS. NÃO EXISTEM DADOS SUFICIENTES PARA DETERMINAR A INCIDÊNCIA DESTAS ANORMALIDADES CONGÊNITAS. NÃO SE PODE ESTABELECEER UMA RELAÇÃO CAUSA-EFEITO TOMANDO POR BASE A MAIOR INCIDÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS EM MULHERES COM DISTÚRBIOS CONVULSIVOS, TRATADAS COM MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS, POIS EXISTEM PROBLEMAS METODOLÓGICOS INTRÍNSECOS NA OBTENÇÃO ADEQUADA DE DADOS DE TERATOGENICIDADE DO MEDICAMENTO EM HUMANOS; FATORES GENÉTICOS OU CONDIÇÕES PRÓPRIAS DA EPILEPSIA PODEM SER MAIS IMPORTANTES NA CONTRIBUIÇÃO PARA ANOMALIAS CONGÊNITAS DO QUE O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO. HOUVE RELATOS DE ATRASO DE DESENVOLVIMENTO NOS FILHOS DAS MULHERES QUE RECEBERAM ÁCIDO VALPRÓICO DURANTE A GRAVIDEZ. PACIENTES RECEBENDO VALPROATO PODEM DESENVOLVER ANORMALIDADES DE COAGULAÇÃO. UMA PACIENTE QUE APRESENTAVA BAIXO FIBRINOGENÍO QUANDO EM USO DE MÚLTIPLOS ANTICONVULSIVANTES, INCLUINDO VALPROATO, DEU À LUZ A UMA CRIANÇA COM AFIBRINOGENEMIA E SUBSEQÜENTE MORTE POR HEMORRAGIA. PORTANTO, SE O VALPROATO FOR USADO DURANTE A GRAVIDEZ, OS PARÂMETROS DE COAGULAÇÃO DEVERÃO SER MONITORIZADOS CUIDADOSAMENTE. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA RESULTANDO EM MORTE DE UM RECÉM-NASCIDO E DE UM LACTENTE FORAM RELATADAS APÓS O USO DE VALPROATO DURANTE A GRAVIDEZ. ESTUDOS EM ANIMAIS DEMONSTRAM TERATOGENICIDADE INDUZIDA POR VALPROATO. FORAM OBSERVADAS EM CAMUNDONGOS, RATOS, COELHOS E MACACOS, FREQUÊNCIAS AUMENTADAS DE MALFORMAÇÕES, BEM COMO DE ATRASO DO CRESCIMENTO INTRA-UTERINO E ÓBITO, APÓS EXPOSIÇÃO



PRÉ-NATAL AO VALPROATO. MALFORMAÇÕES DO SISTEMA ESQUELÉTICO SÃO AS ANOMALIAS ESTRUTURAIS MAIS COMUMENTE PRODUZIDAS EM ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO, MAS DEFEITOS DO FECHAMENTO DO TUBO NEURAL FORAM OBSERVADOS EM CAMUNDONGOS EXPOSTOS A CONCENTRAÇÕES DE VALPROATO NO PLASMA MATERNO ACIMA DE 230 MCG/ML (2,3 VEZES MAIOR QUE O LIMITE SUPERIOR DE DOSES RECOMENDADAS PARA EPILEPSIA A HUMANOS) DURANTE PERÍODOS SUSCETÍVEIS DE DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO. A ADMINISTRAÇÃO DE UMA DOSE ORAL DE 200 MG/KG/DIA OU MAIS (50% DA DOSE DIÁRIA MÁXIMA HUMANA, OU MAIOR NA BASE DE MG/M^2) A RATAS PRENHES DURANTE A ORGANOGÊNESE, PRODUZIU MALFORMAÇÕES (ESQUELETO, CORAÇÃO E UROGENITAIS) E ATRASO NO CRESCIMENTO DAS CRIAS. ESSAS DÔSES RESULTARAM EM NÍVEIS PLASMÁTICOS DE PICOS MATERNOS DE APROXIMADAMENTE 340 MCG/ML OU MAIS (3,4 VEZES O LIMITE SUPERIOR DA VARIAÇÃO TERAPÊUTICA PARA EPILEPSIA EM HUMANOS, OU MAIS). NAS CRIAS DE RATAS RECEBENDO DOSE DE 200 MG/KG/DIA DURANTE QUASE TODA A GRAVIDEZ, FORAM RELATADAS ALTERAÇÕES DO COMPORTAMENTO. UMA DOSE ORAL DE 350 MG/KG/DIA (DUAS VEZES A DOSE DIÁRIA MÁXIMA HUMANA NA BASE DE MG/M^2) PRODUZIU MALFORMAÇÕES NO ESQUELETO E VÍSCERAS EM COELHOS EXPOSTOS DURANTE A ORGANOGÊNESE. APÓS ADMINISTRAÇÃO DE UMA DOSE ORAL DE 200 MG/KG/DIA (IGUAL À DOSE DIÁRIA MÁXIMA HUMANA NA BASE DE MG/M^2) DURANTE A ORGANOGÊNESE, FORAM OBSERVADAS MALFORMAÇÕES ESQUELÉTICAS, ATRASO DO CRESCIMENTO E ÓBITO EM MACACOS *RHESUS*. ESTA DOSE RESULTOU EM NÍVEIS PLASMÁTICOS MATERNOS DE PICO DE APROXIMADAMENTE 280 MCG/ML (2,8 VEZES MAIOR QUE O LIMITE SUPERIOR DA VARIAÇÃO TERAPÊUTICA HUMANA PARA EPILEPSIA). MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS NÃO DEVERÃO SER DESCONTINUADOS ABRUPTAMENTE EM PACIENTES NOS QUAIS O MEDICAMENTO É ADMINISTRADO PARA PREVENIR CONVULSÕES DO TIPO GRANDE MAL, DEVIDO À GRANDE POSSIBILIDADE DE DESENVOLVIMENTO DE ESTADO DE MAL EPILÉPTICO COM HIPÓXIA CONCOMITANTE E RISCO DE VIDA. EM CASOS INDIVIDUAIS EM QUE A GRAVIDADE E FREQUÊNCIA DE CRISES SÃO TAIS QUE A RETIRADA DO MEDICAMENTO NÃO REPRESENTA UM RISCO GRAVE PARA O PACIENTE, A DESCONTINUAÇÃO DO MEDICAMENTO PODE SER CONSIDERADA ANTES E DURANTE A GRAVIDEZ, EMBORA NÃO SE POSSA AFIRMAR QUE CRISES MENORES NÃO REPRESENTEM RISCO AO DESENVOLVIMENTO FETAL. COMO PARA TODO MEDICAMENTO ANTICONVULSIVANTE, ANTES DE DETERMINAR ADMINISTRAÇÃO OU SUSPENSÃO DO MEDICAMENTO EM CASOS DE GRAVIDEZ, O MÉDICO DEVERÁ PONDERAR OS POSSÍVEIS RISCOS DIANTE DOS BENEFÍCIOS PROPORCIONADOS PELA MEDICAÇÃO E AVALIAR SE A GRAVIDADE E A FREQUÊNCIA DOS DISTÚRBIOS CONVULSIVOS NÃO IRÃO IMPLICAR EM PERIGO MAIOR PARA A



GESTANTE E O FETO. SE ESTE MEDICAMENTO FOR UTILIZADO DURANTE A GRAVIDEZ, OU SE A PACIENTE ENGRAVIDAR DURANTE A ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, A PACIENTE DEVERÁ SER AVALIADA EM RELAÇÃO AO POTENCIAL RISCO PARA O FETO. TESTES PARA DETECTAR DEFEITOS DO CANAL NEURAL E OUTROS USANDO PROCEDIMENTOS ATUALMENTE ACEITOS DEVERÃO SER CONSIDERADOS COMO PARTE DA ROTINA PRÉ-NATAL EM MULHERES EM IDADE FÉRTIL RECEBENDO VALPROATO.

USO NA AMAMENTAÇÃO: O VALPROATO É EXCRETADO NO LEITE MATERNO. AS CONCENTRAÇÕES NO LEITE MATERNO FORAM RELATADAS COMO SENDO DE 1% A 10% DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS. NÃO SE SABE QUAL EFEITO ISTO TERIA SOBRE UM BEBÊ LACTENTE. DEVE-SE CONSIDERAR A INTERRUPÇÃO DA AMAMENTAÇÃO QUANDO O DIVALPROATO DE SÓDIO FOR ADMINISTRADO A UMA MULHER LACTANTE.

CRIANÇAS E ADOLESCENTES: EXPERIÊNCIA INDICOU QUE CRIANÇAS COM IDADE INFERIOR A DOIS ANOS TÊM UM RISCO CONSIDERÁVEL DE DESENVOLVIMENTO DE HEPATOTOXICIDADE FATAL E ESSE RISCO DIMINUI PROGRESSIVAMENTE EM PACIENTES MAIS VELHOS (VER **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS - HEPATOTOXICIDADE**). NESTE GRUPO DE PACIENTES, O DIVALPROATO DE SÓDIO DEVERÁ SER USADO COMO AGENTE ÚNICO, COM EXTREMA CAUTELA, DEVENDO-SE AVALIAR CUIDADOSAMENTE OS RISCOS E BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO. CRIANÇAS JOVENS, ESPECIALMENTE AQUELAS QUE ESTEJAM RECEBENDO MEDICAMENTOS INDUTORES DE ENZIMAS, IRÃO REQUERER DOSES DE MANUTENÇÃO MAIORES PARA ALCANÇAR AS CONCENTRAÇÕES DE ÁCIDO VALPRÓICO NÃO LIGADO E TOTAL DESEJADOS. A VARIABILIDADE DAS FRAÇÕES LIVRES LIMITA A UTILIDADE CLÍNICA DE MONITORIZAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES TOTAIS PLASMÁTICAS DE ÁCIDO VALPRÓICO. A INTERPRETAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE ÁCIDO VALPRÓICO EM CRIANÇAS DEVERÁ LEVAR EM CONSIDERAÇÃO OS FATORES QUE AFETAM O METABOLISMO HEPÁTICO E LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS. A SEGURANÇA E A EFICÁCIA DO DIVALPROATO DE SÓDIO PARA O TRATAMENTO DE MANIA AGUDA NÃO FORAM ESTUDADAS EM INDIVÍDUOS ABAIXO DE 18 ANOS DE IDADE, BEM COMO TAMBÉM NÃO FORAM AVALIADAS PARA A PROFILAXIA DA ENXAQUECA EM INDIVÍDUOS ABAIXO DE 16 ANOS DE IDADE. A TOXICOLOGIA BÁSICA E AS MANIFESTAÇÕES PATOLÓGICAS DO VALPROATO DE SÓDIO EM RATOS NO PERÍODO NEONATAL (QUATRO DIAS DE VIDA) E JUVENIL (14 DIAS DE VIDA) SÃO SEMELHANTES ÀQUELAS OBSERVADAS EM RATOS ADULTOS JOVENS. ENTRETANTO, FORAM OBSERVADOS ACHADOS ADICIONAIS, INCLUINDO ALTERAÇÕES RENAIIS EM RATOS JUVENIS E ALTERAÇÕES RENAIIS E DISPLASIA RETINIANA EM RATOS RECÉM-NASCIDOS. ESSES ACHADOS OCORRERAM COM A DOSE DE 240 MG/KG/DIA, UMA DOSE



APROXIMADAMENTE EQUIVALENTE À DOSE DIÁRIA MÁXIMA RECOMENDADA EM HUMANOS NA BASE DE MG/M². ELES NÃO FORAM ENCONTRADOS COM A DOSE DE 90 MG/KG, OU 40% DA DOSE DIÁRIA MÁXIMA HUMANA NA BASE DE MG/M².

PACIENTES IDOSOS: NENHUM PACIENTE ACIMA DE 65 ANOS DE IDADE FOI ADMITIDO NOS ESTUDOS DUPLO-CEGOS PROSPECTIVOS DE MANIA ASSOCIADA COM TRANSTORNO BIPOLAR. EM UM ESTUDO DE REVISÃO DE CASO COM 583 PACIENTES, 72 PACIENTES (12%) APRESENTAVAM IDADE SUPERIOR A 65 ANOS. UMA PORCENTAGEM MAIS ALTA DE PACIENTES ACIMA DE 65 ANOS DE IDADE RELATOU FERIMENTOS ACIDENTAIS, INFECÇÃO, DOR, SONOLÊNCIA E TREMOR. A DESCONTINUAÇÃO DE VALPROATO FOI OCASIONALMENTE ASSOCIADA COM OS DOIS ÚLTIMOS EVENTOS. NÃO ESTÁ CLARO SE ESSES EVENTOS INDICAM RISCOS ADICIONAIS OU SE RESULTAM DE DOENÇAS PRÉ-EXISTENTES E USO DE MEDICAMENTOS CONCOMITANTES POR ESTES PACIENTES. UM ESTUDO DE PACIENTES IDOSOS COM DEMÊNCIA EVIDENCIOU A PRESENÇA DE SONOLÊNCIA E INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO DEVIDA A SONOLÊNCIA (VER **PACIENTES IDOSOS**). RECOMENDA-SE A REDUÇÃO DA DOSE INICIAL NESSES PACIENTES E A REDUÇÃO DA DOSE OU INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO SE O PACIENTE APRESENTAR SONOLÊNCIA EXCESSIVA (VER **POSOLOGIA E MODO DE USAR**). NÃO EXISTE INFORMAÇÃO SUFICIENTE DISPONÍVEL PARA DISCERNIR SOBRE A SEGURANÇA E EFICÁCIA DE DIVALPROATO DE SÓDIO PARA A PROFILAXIA DE ENXAQUECAS EM PACIENTES ACIMA DE 65 ANOS.

Interações medicamentosas

A. Efeitos de medicamentos co-administrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis das glicuroniltransferases, podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas mais longas e concentrações mais altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepilépticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato, porque a oxidação mediada por citocromo P450 microsossomal é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparada a glicuronidação e beta-oxidação. Devido a essas alterações na depuração de valproato, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverão ser intensificadas sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista



seguinte fornece informações sobre a potencial influência de uma série de medicamentos comumente prescritos sobre a farmacocinética do valproato.

Medicamentos com importante potencial de interação:

ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a co-administração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas (11 a 16 mg/kg) a pacientes pediátricos (n=6) revelou um decréscimo na ligação protéica e uma inibição do metabolismo do valproato. A fração livre de valproato aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato, administrado como monoterapia. A via da β -oxidação consistindo de 2-E-ácido valpróico, 3-OH-ácido valpróico, e 3-ceto ácido valpróico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o valproato foi administrado sozinho para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato e aspirina forem administrados concomitantemente.

felbamato: um estudo envolvendo a co-administração de 1200 mg/dia de felbamato com valproato em pacientes com epilepsia (n=10) revelou um aumento no pico de concentração média de valproato de 35% (de 86 para 115 mcg/mL) comparado com a administração isolada de valproato.

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

meropenem: foram relatados níveis subterapêuticos de ácido valpróico quando meropenem foi co-administrado.

rifampicina: um estudo de co-administração de dose única de valproato (7 mg/kg), 36 horas após a dose diária de rifampicina (600 mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de valproato oral. Neste caso, a dose de valproato deve ser ajustada, quando necessário.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem importância clínica

antiácido: um estudo envolvendo a co-administração de 500 mg de valproato com antiácidos comumente usados (ex: hidróxidos de magnésio e de alumínio em doses de 160 mEq) não revelou efeito na extensão da absorção do valproato.

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

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

cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do valproato.



B. Efeitos do valproato em outros medicamentos

O valproato é um fraco inibidor de algumas enzimas do sistema citocromo P450, epoxidase, e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da influência do valproato sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos.

Medicamentos com importante potencial de interação:

amitriptilina / nortriptilina: a administração de uma dose única oral de 50 mg de amitriptilina em 15 voluntários sadios (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato (500 mg duas vezes ao dia) resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há raros relatos pós-comercialização de uso concomitante de valproato e amitriptilina resultando em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. A monitorização dos níveis de amitriptilina deve ser considerada para pacientes recebendo valproato concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.

carbamazepina (CBZ) / carbamazepina-10,1-epóxido (CBZ-E): níveis séricos de CBZ diminuem 17% enquanto que de CBZ-E aumentam em torno de 45% na co-administração de valproato e CBZ em pacientes epiléticos.

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

diazepam: o valproato desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A co-administração de valproato (1500mg diariamente) aumentou a fração livre de diazepam (10 mg) em 90% em voluntários sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20% respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.

etossuximida: o valproato inibe o metabolismo de etossuximida. A administração de uma dose única de etossuximida de 500 mg com valproato (800 a 1600 mg/dia) a voluntários sãos, foi acompanhada por um aumento de 25% na meia-vida de eliminação da etossuximida e um decréscimo de 15% na sua depuração total, quando comparado a etossuximida administrada como monoterapia.

Pacientes recebendo valproato e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorizados em relação às alterações das concentrações séricas de ambas as substâncias.

lamotrigina: em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com valproato (aumento de 165%), portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos.



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

fenitoína: o valproato desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A co-administração de valproato (400 mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250 mg) em voluntários sãos (n=7), foi associada com aumento de 60% na fração livre de fenitoína. A depuração plasmática total e o volume aparente de distribuição da fenitoína aumentaram 30% na presença de valproato. Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato e fenitoína em pacientes com epilepsia. 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 com fenobarbital

tolbutamida: em experimentos *in vitro*, a fração livre de tolbutamida foi aumentada de 20% para 50% quando adicionada em amostras plasmáticas de pacientes tratados com valproato. A relevância clínica desse fato é desconhecida.

topiramato: a administração concomitante de ácido valpróico e de topiramato foi associada com hiperamonemia, com ou sem encefalopatia (veja CONTRA - INDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS – distúrbios do ciclo da uréia e PRECAUÇÕES - Hiperamonemia e Encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato).

varfarina: em um estudo *in vitro*, o valproato aumentou a fração não ligada de varfarina em até 32,6%. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes para monitorização de coagulação deverão ser realizados se o tratamento com divalproato de sódio for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.

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

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem importância clínica

paracetamol: o valproato não tem efeito em qualquer parâmetro farmacocinético do paracetamol quando foi administrado concomitantemente em três pacientes epiléticos.



clozapina: em pacientes psicóticos (n=11), não foram observadas interações quando valproato foi co-administrado com clozapina.

lítio: a co-administração de valproato (500 mg duas vezes ao dia) e carbonato de lítio (300 mg três vezes ao dia) a voluntários sãos do sexo masculino (n=16) não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.

lorazepam: a administração de lorazepam (1 mg, duas vezes ao dia) concomitante com valproato (500 mg, duas vezes ao dia) em voluntários homens sadios (n=9) foi acompanhada por uma diminuição de 17% na depuração plasmática do lorazepam.

contraceptivos orais esteroidais: a administração de uma dose única de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) em 6 mulheres em tratamento com valproato (200 mg, duas vezes ao dia) por 2 meses, não revelou qualquer interação farmacocinética.

Reações adversas

• REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS À EPILEPSIA

CRISES PARCIAIS COMPLEXAS: com base em um ensaio placebo-controlado de terapia adjuvante para o tratamento de crises parciais complexas, o divalproato foi geralmente bem tolerado, sendo que a maioria dos eventos adversos foi considerada leve a moderada. A intolerância foi a principal razão para a descontinuação nos pacientes tratados com divalproato de sódio (6%) em relação aos pacientes tratados com placebo (1%). Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilépticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao valproato de sódio somente ou à combinação de medicamentos. Na tabela 2 são apresentadas as reações adversas relatadas por $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com valproato de sódio como terapia adjuvante (n=77), com incidência maior que no grupo placebo (n=70).

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

Sistema	Evento	divalproato sódio (%) (n=77)	de placebo (n=70)	(%)
<u>Geral</u>				
	Dor de cabeça	31	21	
	Astenia	27	7	
	Febre	6	4	



Trato Gastrintestinal

Náusea	48	14
Vômito	27	7
Dor abdominal	23	6
Diarréia	13	6
Anorexia	12	0
Dispepsia	8	4
Constipação	5	1

Sistema Nervoso

Sonolência	27	11
Tremor	25	6
Tontura	25	13
Diplopia	16	9
Ambliopia / Visão embaçada	12	9
Ataxia	8	1
Nistagmo	8	1
Labilidade Emocional	6	4
Alteração no Pensamento	6	0
Amnésia	5	1

Sistema Respiratório

Síndrome gripal	12	9
Infecção	12	6
Bronquite	5	1
Rinite	5	4

Outros

Alopecia	6	1
Perda de Peso	6	0

A tabela 3 lista os eventos adversos que surgiram com o tratamento relatados por $\geq 5\%$ dos pacientes no grupo de altas doses de divalproato de sódio, e para os quais a incidência foi maior do que no grupo de baixas doses, em um estudo controlado de valproato de sódio como monoterapia para epilepsia parcial complexa.

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

Tabela 2



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

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



¹ CEFALÉIA FOI O ÚNICO EVENTO ADVERSO QUE OCORREU EM $\geq 5\%$ DOS PACIENTES NO GRUPO TRATADO COM DOSE ELEVADA COM INCIDÊNCIA IGUAL OU MAIOR DO QUE NO GRUPO DE DOSE BAIXA.

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

GERAL: DOR NAS COSTAS, DOR NO PEITO, MAL ESTAR;

SISTEMA CARDIOVASCULAR: TAQUICARDIA, HIPERTENSÃO, PALPITAÇÃO;

SISTEMA DIGESTIVO: AUMENTO DO APETITE, FLATULÊNCIA, HEMATÊMESE, ERUCTAÇÃO, PANCREATITE, ABSCESSO PERIODONTAL;

SISTEMA LINFÁTICO / HEMATOLÓGICO: PETÉQUIA;

DISTÚRBIOS METABÓLICOS E NUTRICIONAIS: AST E ALT AUMENTADAS;

SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO: MIALGIA, CONTRAÇÃO MUSCULAR, ARTRALGIA, CÂIBRA NA PERNA, MIASTENIA;

SISTEMA NERVOSO: ANSIEDADE, CONFUSÃO, ALTERAÇÃO NA FALA, ALTERAÇÃO NA MARCHA, PARESTESIA, HIPERTONIA, INCOORDENAÇÃO, ALTERAÇÃO NOS SONHOS, TRANSTORNO DE PERSONALIDADE;

SISTEMA RESPIRATÓRIO: SINUSITE, TOSSE AUMENTADA, PNEUMONIA, EPISTAXE;

PELE E ANEXOS: RASH CUTÂNEO, PRURIDO, PELE SECA;

ÓRGÃOS DOS SENTIDOS: ALTERAÇÃO NO PALADAR, NA VISÃO E AUDIÇÃO, SURDEZ, OTITE MÉDIA;

SISTEMA UROGENITAL: INCONTINÊNCIA URINÁRIA, VAGINITE, DISMENORRÉIA, AMENORRÉIA, POLIÚRIA.

Reações Adversas específicas para a indicação da profilaxia da enxaqueca

Com base em estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) foi bem tolerado no tratamento profilático da enxaqueca. Dos 122 pacientes expostos ao DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) no estudo placebo-controlado, 8% descontinuaram o uso por causa de eventos adversos, comparado com 9% de 115 pacientes do grupo placebo.

A Tabela 3 inclui eventos adversos reportados por pacientes do estudo placebo-controlado em que a taxa de incidência no grupo tratado com DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) foi maior do que 5% e maior do que no grupo placebo.

Tabela 3

Eventos adversos reportados por $> 5\%$ dos pacientes tratados com DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) durante o estudo placebo-



controlado de enxaqueca com incidência maior do que no grupo de pacientes recebendo placebo¹.

Sistema	Evento	DEPAKOTE® (divalproato sódio) (n=122)	ER de placebo (n=115)
<u>Trato Gastrintestinal</u>			
	Náusea	15%	9%
	Dispepsia	7%	4%
	Diarréia	7%	3%
	Vômito	7%	2%
	Dor Abdominal	7%	5%
<u>Sistema Nervoso</u>			
	Sonolência	7%	2%
<u>Outros</u>			
	Infecção	15%	15%

¹ O SEGUINTE EVENTO ADVERSO OCORREU EM MAIS DO QUE 5% DOS PACIENTES TRATADOS COM DEPAKOTE® ER (DIVALPROATO DE SÓDIO) E OCORREU UMA MAIOR INCIDÊNCIA NO GRUPO PLACEBO DO QUE PARA DEPAKOTE® ER (DIVALPROATO DE SÓDIO) : ASTENIA E SINTOMAS DE GRIPE.

A seguir são apresentadas as reações adversas adicionais relatadas por > 1% e < 5% dos pacientes tratados com DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) e com incidência maior do que no grupo placebo em estudo clínico placebo-controlado para a profilaxia de enxaqueca:

GERAL: FERIMENTO ACIDENTAL, INFECÇÃO VIRAL;

SISTEMA DIGESTIVO: APETITE AUMENTADO, ALTERAÇÃO NOS DENTES;

DISTÚRBIOS METABÓLICOS / NUTRICIONAIS: EDEMA, GANHO DE PESO;

SISTEMA NERVOSO: ALTERAÇÃO NA MARCHA, TONTURA, HIPERTONIA, INSÔNIA, NERVOSISMO, TREMOR, VERTIGEM;

SISTEMA RESPIRATÓRIO: FARINGITE, RINITE;

PELE E ANEXOS: ERUPÇÃO CUTÂNEA;

ÓRGÃOS DOS SENTIDOS: TINIDO.

Com base em dois estudos clínicos placebo-controlados e suas longas durações, DEPAKOTE® (divalproato de sódio) comprimidos de liberação entérica foram, geralmente, bem tolerados com a maioria dos eventos apresentando-se leves a moderados na gravidade. Dos 202 pacientes expostos ao DEPAKOTE® (divalproato de sódio) comprimidos de liberação entérica no estudo placebo-controlado, 17% descontinuaram o uso por intolerância. Isso é comparado a uma taxa de 5% para 81 do pacientes do grupo placebo.



Em um estudo de longo prazo, os eventos adversos reportados como razão primária para a descontinuação, por $\geq 1\%$ dos 248 pacientes tratados com DEPAKOTE[®] (divalproato de sódio) comprimidos de liberação entérica, foram: alopecia (6%), náusea e/ou vômito (5%), ganho de peso (2%), tremor (2%), sonolência (1%), AST e ALT aumentadas (1%), e depressão (1%).

A Tabela 4 inclui eventos adversos reportados por pacientes do estudo placebo-controlado, cuja taxa de incidência no grupo tratado com DEPAKOTE[®] (divalproato de sódio) comprimidos de liberação entérica foi maior do que 5% e maior do que no grupo placebo.

Tabela 4

Eventos adversos reportados por > 5% dos pacientes tratados com DEPAKOTE[®] (divalproato de sódio) comprimidos de liberação entérica durante o estudo placebo-controlado de enxaqueca, com incidência maior do que no grupo de pacientes recebendo placebo².

Sistema	Evento	DEPAKOTE [®] (divalproato de sódio) comprimidos de liberação entérica (n=202)	de placebo (n=81)
<u>Trato Gastrointestinal</u>			
	Náusea	31%	10%
	Dispepsia	13%	9%
	Diarréia	12%	7%
	Vômito	11%	1%
	Dor Abdominal	9%	4%
	Aumento de Apetite	6%	4%
<u>Sistema Nervoso</u>			
	Astenia	20%	9%
	Sonolência	17%	5%
	Tontura	12%	6%
	Tremor	9%	0%
<u>Outros</u>			
	Ganho de Peso	8%	2%
	Dor nas Costas	8%	6%
	Alopecia	7%	1%

² O SEGUINTE EVENTO ADVERSO OCORREU EM MAIS DO QUE 5% DOS PACIENTES TRATADOS COM DEPAKOTE[®] (DIVALPROATO DE SÓDIO) COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO ENTÉRICA E OCORREU NUMA MAIOR INCIDÊNCIA NO GRUPO PLACEBO DO QUE NO GRUPO DE DEPAKOTE[®]



(DIVALPROATO DE SÓDIO) COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO ENTÉRICA:
SÍNDROME GRIPAL E FARINGITE.

A seguir são apresentadas as reações adversas adicionais relatadas por > 1% e < 5% dos pacientes tratados com DEPAKOTE® (divalproato de sódio) comprimidos de liberação entérica comprimidos de liberação entérica com incidência maior do que no grupo placebo nos estudos clínicos placebo-controlados:

GERAL: DOR NO PEITO;

SISTEMA CARDIOVASCULAR: VASODILATAÇÃO;

SISTEMA DIGESTIVO: CONSTIPAÇÃO, BOCA SECA, FLATULÊNCIA, ESTOMATITE;

SISTEMA LINFÁTICO / HEMATOLÓGICO: EQUIMOSE;

DISTÚRBIOS METABÓLICOS / NUTRICIONAIS: EDEMA PERIFÉRICO;

SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO: CÃIBRA NAS PERNAS;

SISTEMA NERVOSO: ALTERAÇÃO NOS SONHOS, CONFUSÃO, PARESTESIA, ALTERAÇÕES NA FALA, ALTERAÇÃO NOS PENSAMENTOS;

SISTEMA RESPIRATÓRIO: DISPNEIA, SINUSITE;

PELE E ANEXOS: PRURIDO;

SISTEMA UROGENITAL: METRORRAGIA.

Outras populações de pacientes

Os eventos adversos seguintes não mencionados anteriormente, foram relatados por > 1% dos pacientes tratados com DEPAKOTE® (divalproato de sódio) comprimidos de liberação entérica com incidência maior do que no grupo placebo, em estudos placebo-controlados sobre o tratamento de epilepsia ou episódios de mania associados com transtorno bipolar.

GERAL: CALAFRIOS, CALAFRIOS E FEBRE, AUMENTO NO NÍVEL DO FÁRMACO, FEBRE, CEFALÉIA, MAL ESTAR, DOR NO PESCOÇO, RIGIDEZ NO PESCOÇO;

SISTEMA CARDIOVASCULAR: ARRITMIA, HIPERTENSÃO, HIPOTENSÃO, PALPITAÇÃO, HIPOTENSÃO POSTURAL;

SISTEMA DIGESTIVO: ANOREXIA, DISFAGIA, ERUCTAÇÃO, INCONTINÊNCIA FECAL, GASTROENTERITE, GLOSSITE, HEMORRAGIA NA GENGIVA, HEMATÊMESE, ULCERAÇÃO NA BOCA, ABSCESSO PERIODONTAL;

SISTEMA LINFÁTICO / HEMATOLÓGICO: ANEMIA, TEMPO DE SANGRAMENTO AUMENTADO, LEUCOPENIA, PETÉQUIA;

DISTÚRBIOS NUTRICIONAIS / METABÓLICOS: HIPOPROTEINEMIA, AST E ALT AUMENTADAS, PERDA DE PESO;

SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO: ARTRALGIA, ARTROSE, CONTRAÇÃO MUSCULAR;

SISTEMA NERVOSO: AGITAÇÃO, AMNÉSIA, ATAXIA, REAÇÃO CATATÔNICA, DEPRESSÃO, DIPLOPIA, DISARTRIA, LABILIDADE



EMOCIONAL, ALUCINAÇÕES, HIPOCINESIA, INCOORDENAÇÃO, NISTAGMO, PSICOSE, REFLEXO AUMENTADO, ALTERAÇÃO NO SONO, DISCINESIA TARDIA;

SISTEMA RESPIRATÓRIO: BRONQUITE, SOLUÇO, PNEUMONIA;

PELE E ANEXOS: LUPUS ERITEMATOSO DISCÓIDE, PELE SECA, ERITEMA NODOSO, FURUNCULOSE, ERITEMA MACULOPAPULAR, SEBORRÉIA, SUDORESE, ERUPÇÕES CUTÂNEAS;

ÓRGÃOS DOS SENTIDOS: AMBLIOPIA, CONJUNTIVITE, SURDEZ, OLHOS SECOS, ALTERAÇÃO NOS OLHOS, DOR NOS OLHOS, FOTOFOBIA, PERVERSÃO DO PALADAR;

SISTEMA UROGENITAL: CISTITE, DISMENORRÉIA, DISÚRIA, ALTERAÇÃO MENSTRUAL, INCONTINÊNCIA URINÁRIA, VAGINITE.

A seguir, são apresentados os eventos adversos que foram relatados com todas as dosagens de valproato nos ensaios clínicos sobre o tratamento de epilepsia, relatos espontâneos e outras fontes.

Como o divalproato de sódio foi geralmente utilizado com outros medicamentos anti-epilépticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se as reações adversas são associados ao valproato de sódio isoladamente ou à combinação de medicamentos.

GASTRINTESTINAL: OS EFEITOS COLATERAIS MAIS FREQUENTEMENTE RELATADOS NO INÍCIO DA TERAPIA SÃO NÁUSEA, VÔMITO E INDIGESTÃO. SÃO EFEITOS GERALMENTE TRANSITÓRIOS E RARAMENTE REQUEREM INTERRUPTÃO DO TRATAMENTO. DIARRÉIA, DOR ABDOMINAL E CONSTIPAÇÃO FORAM RELATADOS. TANTO ANOREXIA COM PERDA DE PESO, QUANTO AUMENTO DO APETITE COM GANHO DE PESO FORAM RELATADOS. ALGUNS PACIENTES, MUITOS DOS QUAIS APRESENTAVAM DISFUNÇÕES GASTRINTESTINAIS FUNCIONAIS OU ANATÔMICAS (INCLUINDO ILEOSTOMIA OU COLOSTOMIA) COM TEMPO DE TRÂNSITO GASTROINTESTINAL REDUZIDO, RELATARAM A PRESENÇA DE DIVALPROATO DE SÓDIO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA NAS FEZES.

SISTEMA NERVOSO: FORAM OBSERVADOS EFEITOS SEDATIVOS EM PACIENTES SOB TRATAMENTO COM VALPROATO DE SÓDIO EM MONOTERAPIA, PORÉM ESSES SÃO MAIS FREQUENTES EM PACIENTES RECEBENDO MEDICAMENTOS COMBINADOS. A SEDAÇÃO GERALMENTE DIMINUI QUANDO A DOSE DOS OUTROS MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVANTES É DIMINUÍDA. FORAM OBSERVADOS TREMORES (QUE PODEM SER RELACIONADOS À DOSE), ALUCINAÇÕES, ATAXIA, CEFALÉIA, NISTAGMO, DIPLOPIA, ASTERIXIS, ESCOTOMAS, DISARTRIA, TONTURA, CONFUSÃO, HIPERESTESIA, VERTIGEM, INCOORDENAÇÃO MOTORA E PARKINSONISMO. RAROS CASOS DE COMA FORAM OBSERVADOS EM PACIENTES RECEBENDO VALPROATO ISOLADO OU EM COMBINAÇÃO COM FENOBARBITAL. EM RAROS CASOS, OCORREU ENCEFALOPATIA COM OU SEM FEBRE, APÓS A INTRODUÇÃO DE



MONOTERAPIA COM VALPROATO, SEM EVIDÊNCIA DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA OU NÍVEIS PLASMÁTICOS INAPROPRIADOS DE VALPROATO. EMBORA A RECUPERAÇÃO TENHA SIDO DESCRITA APÓS A SUSPENSÃO DO MEDICAMENTO, HOVE CASOS FATAIS EM PACIENTES COM ENCEFALOPATIA HIPERAMONÊMICA, PARTICULARMENTE EM PACIENTES COM DISTÚRBIOS DO CICLO DA URÉIA SUBJACENTE. (VER **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). HOVE VÁRIOS RELATOS DE DEMÊNCIA REVERSÍVEL E PSEUDOATROFIA CEREBRAL REVERSÍVEL, ASSOCIADAS AO TRATAMENTO COM VALPROATO.

DERMATOLÓGICAS: QUEDA DE CABELOS TRANSITÓRIA, ERUPÇÃO CUTÂNEA, FOTOSSENSIBILIDADE, PRURIDO GENERALIZADO, ERITEMA MULTIFORME, SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON. FORAM RELATADOS RAROS CASOS DE NECROSE EPIDÉRMICA TÓXICA, INCLUINDO UM CASO FATAL EM UMA CRIANÇA DE 6 MESES RECEBENDO VALPROATO E VÁRIOS OUTROS MEDICAMENTOS. FOI RELATADO UM OUTRO CASO DE NECROSE EPIDÉRMICA TÓXICA QUE RESULTOU EM MORTE DE UM PACIENTE COM 35 ANOS, COM AIDS, RECEBENDO VÁRIOS MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E COM HISTÓRIA DE MÚLTIPLAS REAÇÕES CUTÂNEAS A MEDICAMENTOS.

PSIQUIÁTRICAS: INSTABILIDADE EMOCIONAL, DEPRESSÃO, AGRESSIVIDADE, PSICOSE, HIPERATIVIDADE, HOSTILIDADE E DETERIORAÇÃO DO COMPORTAMENTO.

MÚSCULO-ESQUELÉTICAS: FRAQUEZA.

HEMATOLÓGICAS: TROMBOCITOPENIA E INIBIÇÃO DA FASE SECUNDÁRIA DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA PODEM SER EVIDENCIADAS POR TEMPO DE SANGRAMENTO ALTERADO, PETÉQUIA, CONTUSÃO, FORMAÇÃO DE HEMATOMAS, EPISTAXE E FRANCA HEMORRAGIA (VER **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS - GERAIS**). LINFOCITOSE RELATIVA, MACROCITOSE, HIPOFIBRINOGENEMIA, LEUCOPENIA, EOSINOFILIA, ANEMIA (INCLUINDO ANEMIA MACROCÍTICA COM OU SEM DEFICIÊNCIA DE FOLATO), DEPRESSÃO DE MEDULA ÓSSEA, PANCITOPENIA, ANEMIA APLÁSTICA E PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE FORAM OBSERVADAS.

HEPÁTICAS: SÃO FREQUENTES PEQUENAS ELEVAÇÕES DE TRANSAMINASES (AST E ALT) E DE DHL, QUE PARECEM ESTAR RELACIONADAS ÀS DOSES. OCASIONALMENTE, OS RESULTADOS DE EXAMES DE LABORATÓRIO INCLUEM TAMBÉM AUMENTOS DE BILIRRUBINA SÉRICA E ALTERAÇÕES DE OUTRAS PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA. TAIS RESULTADOS PODEM REFLETIR HEPATOTOXICIDADE POTENCIALMENTE GRAVE (VER **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS - GERAIS**).

ENDÓCRINAS: MENSTRUAÇÕES IRREGULARES, AMENORRÉIA SECUNDÁRIA, AUMENTO DE MAMAS, GALACTORRÉIA E ENGURGITAMENTO DA GLÂNDULA PARÓTIDA. TESTES DE FUNÇÃO TIREOIDIANA ANORMAIS FORAM OBSERVADOS (VER **PRECAUÇÕES E**



ADVERTÊNCIAS – GERAIS). RARAS REFERÊNCIAS A OVÁRIOS POLICÍSTICOS FORAM FEITAS, SEM QUE UMA RELAÇÃO DE CAUSA E EFEITO TENHA SIDO ESTABELECIDADA.

PANCREÁTICAS: PANCREATITE AGUDA INCLUINDO RAROS CASOS FATAIS (VER **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS – PANCREATITE**).

METABÓLICAS: HIPERAMONEMIA (VER **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS – GERAIS**), HIPONATREMIA E SECREÇÃO DE HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO INAPROPRIADA. EXISTEM RAROS RELATOS DE SÍNDROME DE FANCONI OCORRENDO PRINCIPALMENTE EM CRIANÇAS.

DECRÉSCIMO DAS CONCENTRAÇÕES DE CARNITINA FOI RELATADO, EMBORA A RELEVÂNCIA CLÍNICA DO FATO PERMANEÇA INDETERMINADA. HIPERGLICINEMIA FOI ASSOCIADA A UMA EVOLUÇÃO FATAL EM UM PACIENTE COM HIPERGLICINEMIA NÃO CETOÁTICA PREEXISTENTE.

GENITURINÁRIAS: ENURESE E INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO.

ÓRGÃOS DOS SENTIDOS: PERDA AUDITIVA, REVERSÍVEL OU NÃO; ENTRETANTO, UMA RELAÇÃO DE CAUSA E EFEITO NÃO FOI ESTABELECIDADA. OTALGIA TAMBÉM FOI RELATADA.

OUTRAS: ANAFILAXIA, EDEMA DE EXTREMIDADES, LÚPUS ERITEMATOSO, DOR ÓSSEA, TOSSE INTENSIFICADA, PNEUMONIA, OTITE MÉDIA, BRADICARDIA, VASCULITE CUTÂNEA, FEBRE E HIPOTERMIA.

Posologia

Geral: os comprimidos de DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) são indicados para administração oral única diária e devem ser ingeridos inteiros, sem serem triturados ou mastigados.

Se houver esquecimento de uma dose, a mesma deve ser tomada assim que possível, a menos que já esteja próximo ao horário da dose seguinte. Se uma dose for perdida, o paciente não deve dobrar a dose na próxima tomada.

Epilepsia: o divalproato de sódio é indicado como monoterapia e como terapia adjuvante em crises parciais complexas e em crises de ausências simples e complexas em adultos e crianças acima de 10 anos. Na medida em que a dose de divalproato de sódio é titulada para valores mais altos, as concentrações de fenobarbital, carbamazepina e/ou fenitoína podem ser afetadas (ver **Interações medicamentosas**).

Crises parciais complexas (Para adultos e crianças com idade igual ou superior a 10 anos):

Monoterapia (tratamento inicial): o divalproato de sódio não foi sistematicamente estudado como terapia inicial. Os pacientes devem iniciar o tratamento com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia. Se uma resposta clínica satisfatória não



for alcançada, os níveis plasmáticos deverão ser medidos para avaliar se estão ou não dentro dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100 mcg/mL). Não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses maiores do que 60 mg/kg/dia. A probabilidade de trombocitopenia aumenta significativamente em concentrações plasmáticas totais de vale de valproato acima de 110 mcg/mL em mulheres e de 135 mcg/mL para homens.

O benefício do melhor controle das convulsões com doses mais altas tem que ser ponderado em vista da possibilidade de maior incidência de reações adversas.

Conversão para monoterapia: os pacientes devem iniciar o tratamento com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia.

Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada, níveis plasmáticos deverão ser medidos para avaliar se estão ou não dentro dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100 mcg/mL). Não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses maiores do que 60 mg/kg/dia.

Em caso de uso concomitante de medicamentos antiepilépticos, as dosagens desses podem ser reduzidas em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada no começo do tratamento com divalproato 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.

Tratamento adjuvante: o divalproato de sódio pode ser adicionado ao regime de tratamento do paciente na dose de 10 a 15 mg/kg/dia. A dose pode ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima. De modo geral, a resposta clínica ótima é alcançada com doses diárias abaixo de 60 mg/kg/dia. Se uma resposta clínica satisfatória não for observada, os níveis plasmáticos devem ser medidos para determinar se os mesmos estão dentro da faixa terapêutica aceitável (50 a 100 mcg/mL) ou não. Não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses maiores do que 60 mg/kg/dia. Em um estudo sobre tratamento adjuvante para crises parciais complexas, em que os pacientes estavam recebendo carbamazepina ou fenitoína em adição ao divalproato de sódio, não foi necessário ajuste de doses de carbamazepina ou fenitoína. Entretanto, como o valproato pode interagir com estas ou com outros medicamentos anticonvulsivantes co-administrados, recomenda-se a realização de determinações periódicas da concentração plasmática destes medicamentos durante a fase inicial do tratamento (ver **Interações medicamentosas**).

Crises de ausência simples e complexa (adultos e crianças acima de 10 anos):



A dose inicial de divalproato de sódio recomendada é de 15 mg/kg/dia, devendo ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/dia em intervalos de 1 semana até o controle das crises ou até que os efeitos colaterais impeçam aumento adicional da dose. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Não foi estabelecida uma boa correlação entre dose diária, concentração sérica e efeito terapêutico; no entanto, concentrações séricas terapêuticas de valproato para a maioria dos pacientes com epilepsia têm variado entre 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações maiores ou menores (ver **Farmacocinética – Níveis plasmáticos e efeitos clínicos**). Na medida em que a dose do divalproato de sódio é titulada para valores mais altos, as concentrações sanguíneas de fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas (ver **Farmacocinética e Interações medicamentosas**). 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 hipóxia e risco de vida.

Conversão para divalproato de sódio de liberação prolongada

Em pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos com epilepsia previamente recebendo divalproato de sódio, DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) deve ser administrado uma vez ao dia em dose 8 a 20% maior que a dose total diária de divalproato de sódio (ver Tabela 6). Em pacientes cuja dose total diária de divalproato de sódio não possa ser convertida diretamente para DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio), o médico deve aumentar a dosagem diária de divalproato para a próxima dose mais alta antes da conversão à dose total diária de DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio). Não há dados suficientes que assegurem a conversão de doses de divalproato de sódio acima de 3125 mg/dia.

Tabela 5. Conversão de dose

Divalproato de sódio Dose total diária (mg)	DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) (mg)
500* - 625	750
750* - 875	1000
1000* - 1125	1250
1250 - 1375	1500
1500 - 1625	1750
1750	2000
1875 - 2000	2250
2125 - 2250	2500
2375	2750
2500 - 2750	3000
2875	3250



3000 – 3125

3500

* Essas doses diárias totais não podem ser convertidas diretamente a uma dose 8 a 20% acima da dose total diária de divalproato de sódio de liberação prolongada, pois a potência da dosagem necessária de divalproato de sódio de liberação prolongada não foi estabelecida. O médico deve aumentar a dosagem diária de divalproato para a próxima dose mais alta antes da conversão à dose total diária de DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio).

As concentrações plasmáticas C_{min} de DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) são equivalentes às observadas com divalproato de sódio, podendo variar após a conversão de dosagem. Caso não seja observada uma resposta clínica satisfatória, devem-se medir os níveis plasmáticos para determinar a presença nos níveis terapêuticos (50 a 100 mcg/mL).

Profilaxia da enxaqueca: a dose inicial de divalproato de sódio recomendada é de 500 mg uma vez ao dia por uma semana e depois aumentada para 1000 mg uma vez ao dia. Embora doses de DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) diferentes de 1000 mg uma vez ao dia não tenham sido avaliadas em pacientes com enxaqueca, a faixa de dose eficaz de DEPAKOTE[®] (divalproato de sódio) comprimidos de liberação entérica varia de 500 a 1000 mg/ dia nestes pacientes. Assim como com outros produtos que contêm valproato, as doses de DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) devem ser individualizadas e o ajuste de dose pode ser necessário.

DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) comprimido de liberação prolongada não é bioequivalente ao DEPAKOTE[®] (divalproato de sódio) comprimido de liberação entérica (ver **Farmacocinética**). Se um paciente necessitar de ajustes de dose menores do que os disponíveis com DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio), deve-se utilizar DEPAKOTE[®] (divalproato de sódio) comprimido de liberação entérica.

Orientações gerais de dosagem

Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração de divalproato livre e a possibilidade de uma maior sensibilidade à sonolência em idosos, a dose inicial deve ser reduzida nestes pacientes.

Doses iniciais inferiores a 250 mg só podem ser conseguidas com o uso de outras formulações contendo divalproato de sódio. A dose deve ser aumentada mais lentamente e com monitoração regular da ingestão nutricional e de líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções ou descontinuação da dose de valproato devem ser consideradas em pacientes com ingestão de alimento ou líquidos diminuída e em pacientes com sonolência excessiva. A dose terapêutica final deverá ser instituída com base na tolerabilidade e resposta clínica (ver **Pacientes idosos**).

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos pode estar relacionada à dose (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e



trombocitopenia). A probabilidade do aparecimento de trombocitopenia parece aumentar significativamente com concentrações totais de valproato ≥ 110 mcg/mL para mulheres ou ≥ 135 mcg/mL para homens (ver **Precauções e Advertências – Gerais**). O benefício da melhora do efeito terapêutico com doses maiores deve ser avaliado, levando-se em conta a possibilidade de uma maior incidência de reações adversas.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam história de irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com alimentação, ou iniciando o tratamento com uma dose menor de DEPAKOTE[®] (divalproato de sódio) comprimido de liberação entérica.

Superdosagem

Superdosagem com valproato pode resultar em sonolência, bloqueio cardíaco e coma profundo. Foram relatadas fatalidades. Entretanto, os pacientes se recuperaram de níveis plasmáticos de valproato de sódio tão altos quanto 2120 mcg/mL. Em situações de superdosagem, a fração livre do fármaco é alta e hemodiálise, ou hemodiálise mais hemoperfusão, podem resultar em uma remoção significativa do fármaco. O benefício da lavagem gástrica ou emese, irá variar de acordo com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção de fluxo urinário adequado. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de doses elevadas de valproato de sódio sobre o SNC, entretanto, como a naloxona pode, teoricamente, reverter os efeitos antiepilépticos do valproato de sódio, deve ser usada com precaução em pacientes epiléticos.

Pacientes idosos

A segurança e eficácia de DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) na profilaxia da enxaqueca em pacientes com mais de 65 anos de idade não foi estabelecida. Não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar utilizando DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio). Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 (12%) tinham mais de 65 anos. Uma maior porcentagem de pacientes acima de 65 anos relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação do divalproato foi ocasionalmente associada com estes dois últimos eventos. Não está claro se estes eventos indicam risco adicional ou se resultam de doença pré-existente e do uso de medicamento concomitante por estes pacientes.

Sonolência em idosos: em um ensaio duplo-cego, multicêntrico, com valproato, em pacientes idosos com demência (idade média de 83 anos), as doses foram aumentadas de 125 mg/ dia para uma dose alvo de 20 mg/kg/dia.

Uma proporção significativamente maior de pacientes recebendo valproato teve sonolência em relação ao placebo e, embora não significante estatisticamente,



houve uma proporção maior de pacientes com desidratação. Descontinuação devida à sonolência também foi significativamente maior do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), foi associada uma ingestão nutricional reduzida e perda de peso.

Houve uma tendência, nos pacientes que experimentaram estes eventos, de apresentar uma concentração de albumina basal menor, depuração de valproato menor e um valor maior de nitrogênio da uréia sangüínea.

Em pacientes idosos a dosagem deve ser aumentada mais lentamente e com monitorização regular para ingestão nutricional e de líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação de valproato devem ser consideradas em pacientes com ingestão de alimento e líquidos diminuídos e em pacientes com sonolência excessiva. A dose inicial deve ser reduzida nestes pacientes e reduções de dose ou descontinuação de valproato devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva.

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

MS: 1.0553.0203

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

Fabricado por: Abbott Pharmaceuticals PR Ltd.
Barceloneta - Porto Rico

Embalado por: Abbott Laboratories Argentina S.A.
Partido de Florencio Varela - Provincia de Buenos Aires
Argentina

Importado por: **Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 2400 – Rio de Janeiro - RJ
CNPJ nº 56.998.701/0012-79
INDÚSTRIA BRASILEIRA

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

ABBOTT CENTER
Central Interativa
0800 7031050
www.abbottbrasil.com.br