



ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.

RUA MICHIGAN, 735 – BROOKLIN - SÃO PAULO, SP - 04566-905 - BRASIL - TEL.: (011) 5536.7000 - FAX (011) 5536.7126

---

---

## MODELO DE BULA

# DEPAKOTE® SPRINKLE

divalproato de sódio

### Forma farmacêutica e apresentação

DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) Cápsulas 125 mg: embalagem com 30 cápsulas, (Lista nº 12044(33)).

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### Composição

Cada cápsula contém:

divalproato de sódio (equivalente a 125 mg de ácido valpróico). . . . . 134,5 mg

Excipientes: sílica gel, etilcelulose, trietil citrato, estearato de magnésio.

### INFORMAÇÃO AO PACIENTE

**Ação esperada do medicamento:** DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) é um medicamento indicado para o tratamento de epilepsia. O tratamento com DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) em alguns casos, pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para obter os efeitos benéficos. Seu médico fará a orientação no seu caso.

**Cuidados de armazenamento:** este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (15-30°C) e protegido da luz e umidade. Guardado nessas condições, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade indicado na embalagem.

**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 SUA SAÚDE.

**Gravidez e lactação:** este medicamento não deve ser tomado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando, a não ser que o médico indique, pois há riscos de dano ao feto. 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 E SE ESTÁ AMAMENTANDO.**



**ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.**

RUA MICHIGAN, 735 – BROOKLIN - SÃO PAULO, SP - 04566-905 - BRASIL - TEL.: (011) 5536.7000 - FAX (011) 5536.7126

---

**Cuidados de administração:** não se deve tomar doses superiores às recomendadas pelo médico ou pela bula. Doses excessivas podem causar distúrbio de consciência, podendo chegar ao coma. Nesses casos a pessoa deverá ser encaminhada imediatamente para cuidados médicos.

SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

**Interrupção do tratamento:** o tratamento com medicamentos antiepilépticos para prevenção de crises graves não deve ser interrompido repentinamente, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epilético, seguido de má oxigenação cerebral e risco à vida.

A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

**NÃO INTERROMPER O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO.**

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

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

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** não ingerir DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) concomitantemente com bebidas alcoólicas. Informar ao médico sobre qualquer medicamento que esteja tomando, antes do início ou durante o tratamento.

**Contra-indicações:** este medicamento não pode 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. Não deve ser usado em pessoas com alergia ao divalproato de sódio ou aos demais componentes da fórmula do produto.

**Precauções:** o uso de divalproato de sódio por 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



**ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.**

RUA MICHIGAN, 735 – BROOKLIN - SÃO PAULO, SP - 04566-905 - BRASIL - TEL.: (011) 5536.7000 - FAX (011) 5536.7126

com outras substâncias que apresentem o mesmo efeito (por exemplo, álcool), os pacientes não devem se ocupar de tarefas de risco, como dirigir veículos ou operar maquinários perigosos, até que se tenha certeza de que estes pacientes não ficam sonolentos com o uso deste medicamento.

Os microgrânulos das cápsulas de DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) foram observados nas fezes, mas essa ocorrência não foi associada a efeitos clinicamente significativos.

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

## INFORMAÇÃO TÉCNICA

### Descrição

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

As cápsulas de DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) contêm partículas de divalproato de sódio especialmente revestidas, equivalente a 125 mg de ácido valpróico, preparadas para administração oral.

### 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 estabelecido. Sugere-se que sua atividade na epilepsia esteja relacionada ao aumento das concentrações de ácido gama-aminobutírico (GABA) no SNC.

### Farmacocinética

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



dose e forma farmacêutica, é improvável que a eficácia do valproato como anticonvulsivante de uso crônico seja afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos de epilepsia utilizando primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da crise e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não têm conseqüências conhecidas do ponto de vista clínico. A co-administração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formas farmacêuticas de divalproato de sódio e ácido valproico, provavelmente, não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia (ver **Posologia e modo de usar**). No entanto, algumas mudanças na dosagem, adição ou descontinuação de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização tanto das condições clínicas como das concentrações de valproato plasmático.

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

Distribuição no SNC: as concentrações de valproato no líquido aproximam-se das concentrações de valproato não ligado às 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, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como conjugado glicuronídeo. Beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, contribuindo tipicamente para mais de 40% da dose. Usualmente, menos de 15-20% da dose é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina. A relação entre dose e concentração total de valproato não é linear, a concentração não aumenta proporcionalmente com a dose, mas, aumenta numa extensão menor, devido às proteínas plasmáticas de ligação que se saturam. A cinética do fármaco não ligado é linear.

**Eliminação:** as médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 l/h/1,73 m<sup>2</sup> e 11 l/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6 l/h/1,73 m<sup>2</sup> e 92 l/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. A meia-vida para a monoterapia com valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg.

As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilépticos deverá ser mais rigorosa sempre que um outro antiepiléptico for introduzido ou retirado.



**Populações especiais:** Neonatos: crianças nos dois primeiros meses de vida têm uma marcada diminuição na capacidade de eliminação de valproato, quando comparadas com crianças mais velhas e adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas).

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

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

Doenças hepáticas: doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato (ver **Contra-indicações e Precauções e advertências**). Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos normais. Nesse estudo, a meia-vida do valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas ao decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 para 2,6 vezes). As concentrações totais, quando monitorizadas, podem apresentar valores incorretos, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.

Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 ml/minuto); no entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. Ajustes de doses não são necessários em pacientes com insuficiência renal. A ligação protéica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, as concentrações totais, quando monitorizadas, podem apresentar valores incorretos.

**Níveis plasmáticos e efeitos clínicos:** a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é que o valproato não apresenta uma ligação a proteínas plasmáticas linear, afetando a depuração do fármaco. Então, a monitorização do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/ml para 18% em 130 mcg/ml. Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.

**Epilepsia:** o intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100 mcg/ml de valproato total, embora alguns pacientes possam ser controlados com menores ou maiores concentrações plasmáticas.



## Indicações

**Epilepsia:** DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) é indicado como monoterápico ou como adjuvante no tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises convulsivas. DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) está também indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa. Está indicado em esquemas terapêuticos associados nos casos de múltiplos tipos de crises, que incluem crises de ausência. Ausência simples é definida como uma breve perda dos sentidos ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epiléticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. Ausência complexa é um termo usado quando outros sinais também estão presentes.

## Contra-indicações

**DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) não deve ser administrado a pacientes com doença hepática ou disfunção hepática significativa. DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a divalproato de sódio ou a qualquer componente da formulação. Está contra-indicado em pacientes como conhecido distúrbio do ciclo da uréia (UCD) (VER ADVERTÊNCIAS).**

## Precauções e advertências

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

**GERAIS:** como foram relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização dos testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e periodicamente. Os pacientes com indicação de cirurgias eletivas devem ser monitorados com relação à contagem de plaquetas e realização dos testes de coagulação antes da cirurgia. Uma vez que o divalproato de sódio pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de



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

**HEPATOTOXICIDADE:** casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo ácido valpróico. Estes incidentes usualmente 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 monitorados quanto ao aparecimento desses sintomas. Testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e a intervalos freqüentes depois de 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 cuidadoso exame físico.

Deve-se ter muito cuidado quando divalproato de sódio for administrado a pacientes com história progressiva de doença hepática. Pacientes que ingerem múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas, aqueles com doença convulsiva grave associada a retardo mental e paciente com doença cerebral orgânica podem ter um risco particular.

A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade têm um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aquelas com 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. Acima deste grupo de idade, casos de epilepsia têm indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos. A medicação deve ser descontinuada imediatamente na presença de disfunção hepática significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção hepática progrediu apesar da descontinuação do medicamento.

**PANCREATITE:** casos de pancreatite envolvendo risco de vida foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida



progressão dos sintomas iniciais para óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também há casos de ocorrência após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato. Em estudos clínicos, ocorreram 2 casos de pancreatite em 2416 pacientes sem etiologia alternativa, representando 1044 pacientes/ano. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos que dor abdominal, náusea, vômitos e/ou anorexia, podem ser sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Caso seja diagnosticada pancreatite, o valproato deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

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

***TROMBOCITOPENIA:*** a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas aumentadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Num estudo clínico com divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50 mg/kg/dia em média, apresentaram pelo menos um valor de plaquetas  $\leq 75 \times 10^9$  /L. Aproximadamente metade desses pacientes teve 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 de  $\geq 110$  mcg/ml (mulheres) ou  $\geq 135$  mcg/ml (homens). O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

***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/m<sup>2</sup>) durante dois anos. Em ambas as espécies foi observada uma variedade de tumores.

Os principais achados foram o aumento estatisticamente significativo da incidência de fibrossarcomas subcutâneos em ratos *Sprague Dawley* que receberam altas doses de valproato por dois anos e de adenomas pulmonares benignos, relacionados com a dose, em camundongos machos.

Estudos com valproato, usando sistemas bacterianos in vitro (teste de ames) não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento na frequência de aberrações cromossômicas (SCE) em um estudo citogenético in vivo em ratos. Aumento na frequência de alterações nas cromátides irmãs foi relatado em um estudo de crianças epiléticas recebendo valproato, mas esta associação não foi observada em estudos conduzidos com adultos. Houve algumas evidências de que a frequência de SCE poderia estar associada com epilepsia.

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 da mg/m<sup>2</sup>) e 150 mg/kg/dia ou mais em cães (aproximadamente 1,4 vez maior do que a dose diária máxima em humanos, ou mais, na base de mg/m<sup>2</sup>). Estudos de fertilidade de segmento I em ratos mostraram que doses orais de até 350 mg/kg/dia (aproximadamente igual à dose máxima diária em humanos na base de mg/m<sup>2</sup>) durante 60 dias não afetaram a fertilidade.

**USO DURANTE A GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:** há múltiplos relatos na literatura clínica, que indicam que o uso de medicamentos anticonvulsivantes em geral, durante a gravidez, resulta em um aumento da incidência de defeitos congênitos no feto. Embora os dados sejam mais extensos com respeito a trimetadiona, parametadiona, fenitoína e fenobarbital, relatos indicam uma possível associação similar com o uso de outros medicamentos anticonvulsivantes. Portanto, os anticonvulsivantes só devem ser administrados a mulheres com potencial para engravidar se demonstrarem claramente serem essenciais no tratamento de suas crises convulsivas. Relatos publicados e não publicados indicaram que o ácido valpróico pode produzir efeitos teratogênicos, tais como defeitos no tubo neural (exemplo, espinha bífida) nos fetos de mulheres tomando 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. Foi estimado o risco de aproximadamente 1 a 2% de espinha bífida em crianças nascidas de mulheres expostas ao ácido valpróico. Outras anormalidades congênitas (defeitos crânio-faciais, mal-formações 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. A maior incidência de anomalias congênitas em mulheres com distúrbios convulsivos, tratados com medicamentos antiepiléticos, não estabelece uma relação causa-efeito, 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 de anomalias congênitas do que o tratamento medicamentoso. Pacientes recebendo valproato podem desenvolver anormalidades de coagulação. Uma paciente que apresentava baixo fibrinogênio quando recebeu múltiplos anticonvulsivantes incluindo valproato, deu a luz a uma criança com afibrinogenemia e subsequente morte por hemorragia; portanto, se o valproato for usado durante a gravidez, os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados cuidadosamente. Insuficiência hepática, resultando em morte de um recém-nascido e de um lactente, foi relatada após o uso de valproato durante a gravidez. Estudos em animais demonstram teratogenicidade induzida por valproato. Foram observadas em camundongos, ratos, coelhos e macacos, frequência aumentada 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 os 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 da variação de doses recomendadas em 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) a ratas prenhes durante a organogênese produziu malformações (esqueleto, coração e urogenitais) e atraso no crescimento das crias.

Essas doses resultaram em níveis plasmáticos de pico maternos de aproximadamente 340 mcg/ml ou mais (3,4 vezes o limite superior da variação terapêutica em humanos, ou mais). Nas crias de ratas recebendo a 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) produziu malformações no esqueleto e viscerais 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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). Medicamentos anti-epilépticos não deverão ser descontinuados abruptamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para prevenir crises do tipo grande mal devido à alta possibilidade de desenvolvimento do estado de mal epiléptico com hipóxia concomitante e risco de vida. Em casos individuais onde a gravidade e a frequência de crises são tais que a retirada do medicamento não apresente um risco grave para o paciente, a descontinuação do medicamento pode ser considerada antes e durante a gravidez. No entanto, isto não pode ser subestimado para crises menores. O médico deverá avaliar os benefícios da terapia e os riscos do tratamento, aconselhando mulheres com potencial para engravidar. 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 tubo



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 levar em consideração 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 aumento de risco considerável de desenvolvimento hepatotóxico 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 e com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzima, 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 considerar os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. A toxicologia básica e as manifestações patológicas do valproato de sódio em ratos no período neonatal (quatro dias de vida) e juvenil (14 dias de vida) são semelhantes àquelas observadas em ratos adultos jovens. Entretanto, foram observados achados adicionais, incluindo alterações renais em ratos juvenis e alterações renais e displasia retiniana em ratos recém-nascidos. Esses achados ocorreram com a dose de 240 mg/kg/dia, uma dose aproximadamente equivalente à dose diária máxima recomendada em humanos na base de mg/m<sup>2</sup>. Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m<sup>2</sup>.

**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 casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) apresentavam idade superior a 65 anos. Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relatou dano acidental, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos.

Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças pré-existentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes. A dose inicial deve ser reduzida nesses pacientes e reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de fluidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva (VER POSOLOGIA E MODO DE USAR).

## Interações medicamentosas



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

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aquelas que elevam os níveis de glicuroniltransferases, podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Então, pacientes em monoterapia geralmente apresentam meia-vida maior e concentrações mais altas que pacientes recebendo tratamento associado com outros 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, pois a oxidação mediada por microsomas do citocromo P450 é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparada a glicuronização e beta-oxidação. Devido a estas alterações na depuração de valproato, a sua monitorização e as concentrações de medicamentos concomitantes deverão ser aumentadas sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista seguinte fornece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos ou usados, 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 proteína ligada e uma inibição do metabolismo do valproato. A fração livre de valproato aumentou quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato, administrado como monoterapia. A via da  $\beta$ -oxidação consistindo de 2-E-ácido valpróico, 3-OH-ácido valpróico, e 3-ceto ácido valpróico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o valproato foi administrado sozinho para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

**felbamato:** um estudo envolvendo a co-administração de 1200 mg/dia de felbamato com valproato em pacientes com epilepsia (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 verificados níveis subterapêuticos de ácido valpróico quando administrado concomitantemente com meropenem.

**rifampicina:** um estudo de administração de dose única de valproato (7 mg/kg), 36 horas após uso diário 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 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 mais baixos (concentração 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, epoxidrase, 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 a 15 voluntários sadios (dez homens e cinco 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 relatos raros de uso concomitante do valproato e amitriptilina que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato e amitriptilina raramente foi associado à toxicidade. A monitorização dos níveis de amitriptilina deve ser considerada em pacientes recebendo valproato concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.

**carbamazepina (CBZ) / carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E):** níveis séricos de CBZ diminuem 17% enquanto que de CBZ-E aumentam em torno de 45% 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 (n=6), foi acompanhada por um aumento de 25% na meia-vida de eliminação da etossuximida e um decréscimo de 15% na sua depuração total quando comparado a etossuximida administrada como monoterapia. Pacientes recebendo valproato e etossuximida, especialmente em conjunto com outros



anticonvulsivantes, devem ser monitorados em relação às alterações das concentrações séricas de ambas as substâncias.

**lamotrigina:** em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio, aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com valproato (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 monitorados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas do barbiturato deverão ser determinadas e a dosagem, deverá ser reduzida quando necessário.

**fenitoína:** o valproato desloca a fenitoína de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A co-administração de valproato (400 mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250 mg), em voluntários sadios (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,. 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 com fenobarbital.

**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.

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

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

**paracetamol:** o valproato não teve 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 lítio (300 mg três vezes ao dia) a voluntários sadios do sexo masculino (n=16) não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.

**lorazepam:** a administração de lorazepam (1 mg, duas vezes ao dia) concomitante com valproato (500 mg, duas vezes ao dia) em voluntários sadios do sexo masculino (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) a 6 mulheres em tratamento com valproato (200 mg, duas vezes ao dia) por 2 meses, não revelou qualquer interação farmacocinética.

## Reações adversas

### ***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 antiepiléticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os eventos adversos são associados ao valproato de sódio somente ou à combinação de medicamentos. A seguir 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).

**GERAL:** cefaléia (31% vs 21%), astenia (27% vs 7%), febre (6% vs 4%).

**TRATO GASTROINTESTINAL:** náusea (48% vs 14%), vômito (27% vs 7%), dor abdominal (23% vs 6%), diarreia (13% vs 6%), anorexia (12% vs 0%), dispepsia (8% vs 4%) e constipação (5% vs 1%).

**SISTEMA NERVOSO:** sonolência (27% vs 11%), tremor (25% vs 6%), tontura (25% vs 13%), diplopia (16% vs 9%), ambliopia/ visão embaçada (12% vs 9%), ataxia (8% vs 1%), nistagmo (8% vs 1%), labilidade emocional (6% vs 4%), alteração no pensamento (6% vs 0%), amnésia (5% vs 1%).

**SISTEMA RESPIRATÓRIO:** sintomas gripais (12% vs 9%), infecção (12% vs 6%), bronquite (5% vs 1%), rinite (5% vs 4%).

**OUTROS:** alopecia (6% vs 1%), perda de peso (6% vs 0%).

A seguir são apresentadas as reações adversas relatadas por  $\geq 5\%$  dos pacientes tratados com altas doses de valproato de sódio em monoterapia (n=131), com incidência maior que no grupo recebendo doses baixas (n=134). Como os pacientes interromperam gradativamente o uso de outro medicamento antiepilético durante a primeira parte do estudo, não é possível, em muitos casos, determinar se os eventos adversos são



associados ao valproato de sódio somente ou à combinação de medicamentos. Cefaléia foi o único evento adverso que ocorreu em  $\geq 5\%$  dos pacientes no grupo tratado com dose elevada e com incidência igual ou maior do que no grupo de dose baixa.

**GERAL:** astenia (21% vs 10%).

**SISTEMA DIGESTIVO:** náusea (34% vs 26%), diarreia (23% vs 19%), vômito (23% vs 15%), dor abdominal (12% vs 9%), anorexia (11% vs 4%), dispepsia (11% vs 10%).

**SISTEMA LINFÁTICO / HEMATOLÓGICO:** trombocitopenia (24% vs 1%), equimose (5% vs 4%).

**METABOLISMO / NUTRICIONAL:** ganho de peso (9% vs 4%), edema periférico (8% vs 3%).

**SISTEMA NERVOSO:** tremor (57% vs 19%), sonolência (30% vs 18%), tontura (18% vs 13%), insônia (15% vs 9%), nervosismo (11% vs 7%), amnésia (7% vs 4%), nistagmo (7% vs 1%), depressão (5% vs 4%).

**SISTEMA RESPIRATÓRIO:** infecção (20% vs 13%), faringite (8% vs 2%), dispnéia (5% vs 1%).

**PELE E ANEXOS:** alopecia (24% vs 13%).

**SENTIDOS:** ambliopia/ visão embaçada (8% vs 4%), tinido (7% vs 1%).

A seguir são apresentadas as reações adversas relatadas por  $> 1\%$  e  $< 5\%$  dos 358 pacientes tratados com valproato de sódio em ensaios controlados de crises parciais complexas.

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

**SISTEMA CARDIOVASCULAR:** taquicardia, hipertensão, palpitação.

**SISTEMA DIGESTIVO:** apetite aumentado, flatulência, hematêmese, eructação, pancreatite, abscesso periodontal.

**SISTEMA HEMOLINFÁTICO:** petéquias.

**DISTÚRBIOS METABÓLICOS / NUTRICIONAIS:** TGO e TGP aumentadas.

**SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO:** mialgia, contração muscular, artralgia, câimbra na perna, miastenia.

**SISTEMA NERVOSO:** ansiedade, confusão, alteração na marcha, parestesia, hipertonia, descoordenação motora, alteração nos sonhos, transtorno de personalidade.

**SISTEMA RESPIRATÓRIO:** sinusite, tosse aumentada, pneumonia, epistaxe.

**PELE E ANEXOS:** edema, prurido, pele seca.

**ÓRGÃOS DOS SENTIDOS:** alteração no paladar, na visão e na audição, surdez, otite média.

**SISTEMA UROGENITAL:** incontinência urinária, vaginite, dismenorréia, amenorréia, poliúria.

#### **OUTRAS POPULAÇÕES DE PACIENTES**

Os eventos adversos que foram relatados com todas as formas de dosagem de valproato em estudos clínicos sobre o tratamento de epilepsia ou em relatos espontâneos e outras fontes são listados a seguir.

**SISTEMA GASTROINTESTINAL:** os efeitos colaterais mais freqüentemente relatados no início do tratamento são náusea, vômito e indigestão. São efeitos



usualmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarréia, dor abdominal e constipação foram relatadas. Tanto anorexia com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de peso foram relatados. A administração de comprimidos revestidos de divalproato de sódio, de liberação entérica, pode resultar na redução dos eventos adversos gastrointestinais.

**SISTEMA NERVOSO CENTRAL:** foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento com valproato de sódio isoladamente, porém esses são mais freqüentes em pacientes recebendo terapias combinadas. A sedação geralmente diminui com a redução de outros medicamentos antiepilépticos administrados concomitantemente. Foram relatados tremores (podem ser dose-relacionados), alucinações, ataxia, cefaléia, nistagmo, diplopia, asterixe, escotomas, disartria, vertigem, incoordenação motora, confusão, hiperestesia e parkinsonismo. Raros casos de coma ocorreram em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital. Em casos raros, encefalopatia, com ou sem febre desenvolveu-se logo após a introdução da 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, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamonêmica, particularmente em pacientes com distúrbios do ciclo da uréia subjacente (VER ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Vários relatos mencionaram demência e pseudoatrofia reversível em associação com o tratamento com valproato.

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

**PSIQUIÁTRICAS:** observaram-se casos de instabilidade emocional, depressão, psicose, agressividade, hiperatividade, hostilidade e deterioração do comportamento.

**MÚSCULO-ESQUELÉTICAS:** fraqueza.

**HEMATOLÓGICAS:** foi relatada trombocitopenia e inibição da fase secundária da agregação plaquetária, podendo ser evidenciadas pela alteração do tempo de sangramento, petéquias, hematomas, epistaxis, epistaxe e hemorragia abundante. Linfocitose relativa, macrocitose, anemia incluindo anemia macrocítica com ou sem deficiência de folato, pancitopenia, anemia aplásica, hipofibrinogenemia e porfiria aguda intermitente foram notadas, assim como leucopenia, eosinofilia, anemia e depressão de medula óssea.

**HEPÁTICAS:** são freqüentes pequenas elevações de transaminases (TGO e TGP) e de HDL, que parecem estar relacionadas às doses. Ocasionalmente, os resultados de testes laboratoriais incluem também aumentos de bilirrubina sérica e alterações de outras provas de função hepática. Tais resultados



**ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.**

RUA MICHIGAN, 735 – BROOKLIN - SÃO PAULO, SP - 04566-905 - BRASIL - TEL.: (011) 5536.7000 - FAX (011) 5536.7126

---

podem refletir hepatotoxicidade potencialmente grave (VER PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS).

**ENDÓCRINAS:** menstruação irregular, amenorréia secundária, aumento das mamas, galactorréia e tumefação da glândula parótida, testes da função da tireóide anormais (VER PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS). Existem relatos espontâneos de doença do ovário policístico. A relação causa e efeito não foi estabelecida.

**PANCREÁTICAS:** foi relatada pancreatite aguda em pacientes recebendo valproato, incluindo raros casos fatais.

**METABÓLICAS:** hiperamonemia (VER PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS), hiponatremia e secreção de HAD alterada. Existem raros relatos de síndrome de Fanconi ocorrendo principalmente em crianças. Hiperglicemia (elevada concentração plasmática de glicina) foi associada a uma evolução fatal em um paciente com hiperglicemia não cetótica preexistente. Diminuição nas concentrações de carnitina foi relatada; no entanto, a relevância clínica não é conhecida.

**GENITURINÁRIO:** enurese e infecção do trato urinário.

**ÓRGÃOS DOS SENTIDOS:** perda auditiva, irreversível ou reversível, foi relatada; no entanto, a relação causa e efeito não foi determinada. Otalgia também foi relatada.

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

### **MANIA**

Apesar da segurança e eficácia de DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) não terem sido avaliadas no tratamento de episódios maníacos associados com transtorno bipolar, os seguintes eventos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos.

**GERAIS:** calafrios, dor na nuca, rigidez do pescoço.

**SISTEMA CARDIOVASCULAR:** hipotensão, hipotensão postural, vasodilatação.

**SISTEMA DIGESTIVO:** incontinência fecal, gastroenterite, glossite.

**SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO:** artrose.

**SISTEMA NERVOSO:** agitação, reação catatônica, hipocinesia, reflexo aumentado, discinesia tardia, vertigem.

**PELE E ANEXOS:** furunculose, erupções maculopapulares, seborréia.

**SENTIDOS ESPECIAIS:** conjuntivite, olho ressecado, dor ocular

**SISTEMA UROGENITAL:** disúria.

### **ENXAQUECA**

Apesar da segurança e eficácia de DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) não terem sido avaliadas na profilaxia de enxaqueca, os seguintes eventos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais



---

**dos pacientes em dois estudos clínicos placebos-controlados com divalproato de sódio em comprimidos.**

**GERAL: edema facial.**

**SISTEMA DIGESTIVO: boca seca, estomatite.**

**SISTEMA UROGENITAL: cistite, metrorragia e hemorragia vaginal.**

**Posologia e modo de usar**

### ***Geral***

As cápsulas de DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) são administradas oralmente e podem ser ingeridas inteiras, ou administradas abrindo-se cuidadosamente a cápsula e espalhando todo o seu conteúdo em uma pequena porção de alimentos pastosos.

A mistura medicamento/alimento deverá ser imediatamente engolida (evitar mastigar) e não estocada para o uso. Cada cápsula apresenta um tamanho adequado para permitir a fácil abertura.

### ***Epilepsia***

As cápsulas de DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) foram estudadas como monoterapia e como terapia adjuvante em crises parciais complexas em adultos e pacientes pediátricos acima de dez anos e em crises de ausência simples e complexas em adultos e adolescentes. Como a dosagem de divalproato de sódio é titulada de forma crescente, 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 estudado sistematicamente como tratamento 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 adequada. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses abaixo de 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 acima de 60 mg/kg/dia. A probabilidade de trombocitopenia aumenta significativamente para uma concentração plasmática de vale de valproato acima de 110 mcg/ml em mulheres e 135 mcg/ml em homens. O benefício da melhora do controle de crises com doses maiores deve ser avaliado em relação à possibilidade de uma maior incidência de reações adversas

Conversão para monoterapia: os pacientes devem iniciar a terapia com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica adequada, seguindo as mesmas orientações para a monoterapia. Em casos de medicamentos antiepiléticos de uso concomitante com divalproato de sódio, as dosagens desses podem ser reduzidas aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada no começo do tratamento com divalproato de sódio, ou retardada por uma a duas semanas em casos onde 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 rigorosamente monitorizados 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, seguindo as mesmas orientações para monoterapia. Se a dose diária exceder a 250 mg, ela deverá ser fracionada. Uma vez que o valproato pode interagir tanto com medicamentos antiepilépticos como com outros medicamentos (ver **Interações medicamentosas**), recomenda-se durante a fase inicial do tratamento, a realização de determinações periódicas da concentração plasmática destes medicamentos concomitantes.

Na monoterapia, conversão para monoterapia e tratamento adjuvante, a resposta ótima é alcançada com doses abaixo de 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 acima de 60 mg/kg/dia.

Crises de ausências simples e complexas: 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 que os efeitos colaterais impeçam aumento adicional da dose. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose diária exceder a 250 mg, ela deverá ser fracionada. Não foi estabelecida uma boa correlação entre dose diária, concentração sérica e efeito terapêutico; no entanto, concentrações séricas terapêuticas para a maioria dos pacientes com crises de ausência têm variado entre 50 a 100 mcg/ml. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações maiores ou menores (ver **Farmacologia clínica**). Uma vez que a dosagem do divalproato de sódio é titulada de forma crescente, as concentrações sanguíneas de fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas (ver **Interações medicamentosas**).

Os medicamentos anticonvulsivantes não devem ser descontinuados abruptamente nos pacientes para os quais estes fármacos são administrados para prevenir crises tipo grande mal, pois há grande possibilidade de precipitar um estado epiléptico, com subsequente hipóxia e risco de vida.

Conversão de ácido valpróico para divalproato de sódio: em pacientes recebendo previamente ácido valpróico (DEPAKENE<sup>®</sup>), o divalproato de sódio (DEPAKOTE<sup>®</sup> SPRINKLE) deverá ser iniciado na mesma dose diária e no mesmo esquema, podendo, após a estabilização das crises, ser adotado um esquema de doses diárias divididas (2 a 3 vezes ao dia) para alguns pacientes.

## **Recomendações gerais de dosagem**

**Pacientes idosos:** devido um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes. A dosagem deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos.



**ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.**

RUA MICHIGAN, 735 – BROOKLIN - SÃO PAULO, SP - 04566-905 - BRASIL - TEL.: (011) 5536.7000 - FAX (011) 5536.7126

---

Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou líquidos e em pacientes com sonolência excessiva. A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base tanto na tolerabilidade quanto na resposta clínica (ver **Precauções e advertências**).

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

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

### **Superdosagem**

Doses de divalproato de sódio acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco e coma profundo. Fatalidades foram relatadas; no entanto os pacientes se recuperaram com níveis plasmáticos de divalproato de sódio tão altos quanto 2120 mcg/ml. Em situações de doses muito elevadas, a fração do medicamento não ligado à proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significativa remoção do medicamento. O benefício da lavagem gástrica ou emese, varia conforme o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de divalproato de sódio sobre o SNC. Entretanto, como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do divalproato de sódio, deve ser usada com precaução em pacientes epiléticos.

### **Pacientes Idosos**

A dose inicial deverá ser reduzida nestes pacientes e reduções de dosagem ou descontinuação deverão ser consideradas para pacientes com sonolência excessiva (ver **Posologia e modo de usar**).

Num estudo duplo-cego com placebo e multicêntrico com valproato em pacientes idosos com demência (idade média = 83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125 mg/dia para uma dose alvo de 20 mg/kg/dia. Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e, embora não estatisticamente significativa, houve maior proporção de pacientes com desidratação.



**ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.**

RUA MICHIGAN, 735 – BROOKLIN - SÃO PAULO, SP - 04566-905 - BRASIL - TEL.: (011) 5536.7000 - FAX (011) 5536.7126

---

Descontinuações devidas à sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade) houve consumo nutricional reduzido associado e perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos a ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior uréia sangüínea. Em pacientes idosos, a dosagem deveria ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. A dose inicial deverá ser reduzida nestes pacientes e reduções de dosagem ou descontinuação deverão ser consideradas para pacientes com sonolência excessiva (ver **Posologia e Modo de usar**).

MS: 1.0553.0203

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

Fabricado por: Abbott Laboratories  
Abbott Park – North Chicago – Illinois – EUA

Importado e embalado por: **Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.**  
Estrada dos Bandeirantes, 2400 – Rio de Janeiro - RJ  
CNPJ: 56.998.701/0012-79  
Indústria Brasileira

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

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

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