

**MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE****I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****DEPAKOTE® ER**
divalproato de sódio**APRESENTAÇÕES**

DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) comprimido revestido de liberação prolongada de 250 mg: embalagem com 6 e 30 comprimidos revestidos.

DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) comprimido revestido de liberação prolongada de 500 mg: embalagem com 6 e 30 comprimidos revestidos.

VIA ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS****COMPOSIÇÃO**

DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) 250 mg comprimido revestido contém:
divalproato de sódio (equivalente a 250 mg de ácido valproico).....269,10 mg.
Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, dióxido de silício, sorbato de potássio, cobertura Opadry e Opadry II e corante azul.

DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) 500 mg comprimido revestido contém:
divalproato de sódio (equivalente a 500 mg de ácido valproico).....538,10 mg.
Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, sorbato de potássio, cobertura Opadry e Opadry II e corante azul.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Transtorno Afetivo Bipolar (TAB): DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) é destinado para o tratamento de episódios de mania ou episódios mistos associados com transtornos afetivos bipolares. Um episódio de mania é um período distinto de humor anormalmente e persistentemente elevado, expansivo ou irritável. Os sintomas típicos de mania incluem taquilalia, hiperatividade motora, redução da necessidade de dormir, fuga de ideias, grandiosidade, prejuízo da crítica, agressividade e possível hostilidade. Um episódio misto é caracterizado pela presença simultânea de critérios diagnósticos para um episódio de mania e para um episódio depressivo (humor deprimido, perda do interesse ou prazer em quase todas as atividades).

A segurança e eficácia do divalproato de sódio foram estabelecidas em estudos de três semanas com pacientes que se enquadravam nos critérios da DSM-III para transtorno afetivo bipolar que foram hospitalizados com diagnóstico de mania.

A segurança e eficácia de divalproato de sódio durante uso prolongado em mania, isto é, mais do que três semanas, não foram sistematicamente avaliadas nos estudos clínicos controlados. Portanto, os médicos que optam pelo uso de divalproato de sódio por períodos extensos deverão reavaliar continuamente a utilidade a longo prazo do medicamento para cada paciente.

Epilepsia: DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) é destinado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.

DEPAKOTE® ER também é destinado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa.



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

Migrânea (Enxaqueca): DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) é destinado na profilaxia de enxaquecas. Não existe evidência de que o divalproato de sódio seja útil no tratamento agudo da enxaqueca. Uma vez que o ácido valproico pode ser perigoso para o feto, divalproato de sódio não deve ser considerado para mulheres com potencial de engravidar a não ser que o medicamento seja essencial para o gerenciamento da sua condição médica.

DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) é contraindicado para o uso na profilaxia de enxaquecas por mulheres grávidas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transtorno Afetivo Bipolar

A eficácia de divalproato de sódio para o tratamento de mania aguda foi demonstrada em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e por grupo paralelo de 3 semanas. O estudo foi elaborado para avaliar a segurança e eficácia de divalproato de sódio no tratamento do transtorno bipolar I, tipo mania ou tipo misto, em adultos.

O estudo incluiu pacientes (homens e mulheres) adultos que preencheram os critérios do DSM-IV-TR para transtorno bipolar I, tipo mania ou tipo misto e que foram hospitalizados por mania aguda. O divalproato de sódio foi iniciado com doses de 25mg/kg/dia, administrados uma vez ao dia, aumentado para 500 mg/dia no dia 3, e então ajustado para atingir concentrações séricas de valproato em um intervalo de 85 a 125 mcg/mL. As doses médias de divalproato de sódio para os que completaram este estudo foram 2362 mg (variação: 500-4000), 2874 mg (variação: 1500-4500), 2993 mg (variação: 1500-4500), 3181 mg (variação: 1500-5000), and 3353 mg (variação: 1500-5500) nos dias 1, 5, 10, 15 e 21, respectivamente. A média da concentração de valproato foi de 96,5 µg/mL, 102,1 µg/mL, 98,5 µg/mL, 89,5 µg/mL nos dias 5, 10, 15 e 21, respectivamente. Os pacientes foram avaliados pela escala de Mania (Mania Rating Scale - MRS; pontuação varia de 0-52).

O divalproato de sódio foi estatisticamente superior ao placebo na redução da pontuação total de MRS.

Epilepsia

A eficácia do divalproato de sódio na redução da incidência de crises parciais complexas (CPC) que ocorrem de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises foi estabelecida em dois ensaios controlados usando divalproato de sódio comprimidos revestidos.

Em um estudo multicêntrico, placebo-controlado, empregado como terapia adjuvante, 144 pacientes que apresentaram oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepiléticas originais, divalproato de sódio ou placebo.

Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos para um total de 16 semanas. A Tabela 1 descreve os achados.

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



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

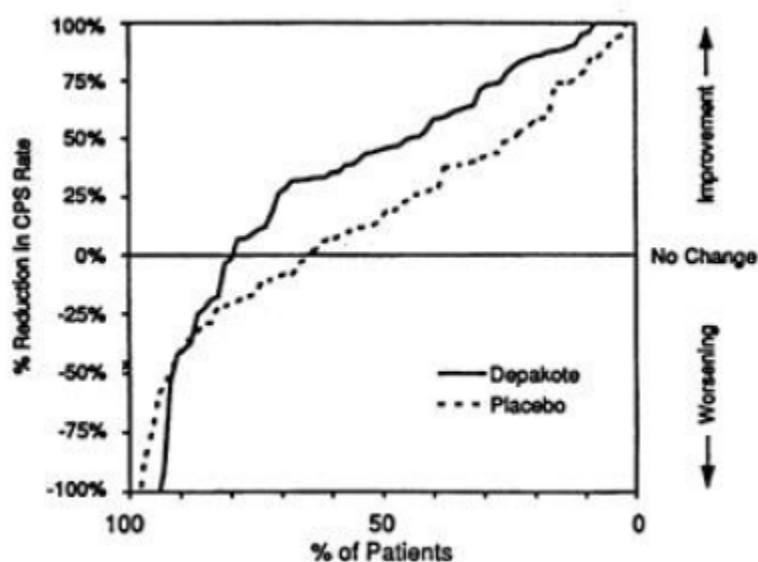


Figura 1

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

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



Tabela 2			
Estudo Monoterápico			
Incidência Média de CPC em 8 semanas			
Tratamento	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência na Fase de Randomização
Dose alta de divalproato de sódio	131	13,2	10,7*
Dose baixa de divalproato de sódio	134	14,2	13,8

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

A Figura 2 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução nas taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y do estudo monoterápico. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento mais efetivo é deslocada para a esquerda da curva que demonstra um tratamento menos efetivo.

Os resultados mostraram que a redução na incidência de CPCs foi significativamente maior quando administrada altas doses de divalproato de sódio. Por exemplo, quando da alteração da monoterapia de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou primidona para administração de doses elevadas de divalproato de sódio como monoterapia, 63% dos pacientes sofreram nenhuma alteração ou uma redução de taxas de epilepsia parcial complexa, em comparação com 54% dos pacientes que receberam doses mais baixas de divalproato de sódio.

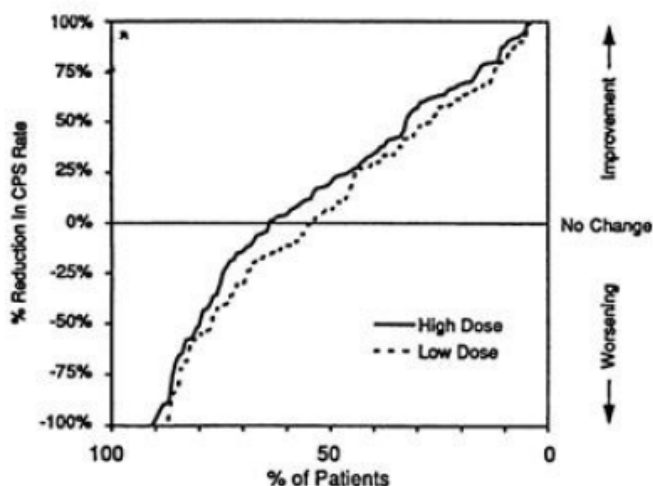


Figura 2

Migrânea

Os resultados de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, demonstraram a eficácia do divalproato de sódio comprimidos revestidos na profilaxia da enxaqueca. Deste estudo, participaram pacientes com histórico de crises de enxaqueca, com ou sem aura que ocorreram duas vezes ou mais por mês pelos últimos três meses. Pacientes com cefaleia em crises ou dor de cabeça crônica diária foram excluídos dos estudos. Mulheres em idade fértil foram incluídas no estudo, desde que comprovassem o uso de um método contraceptivo eficaz.

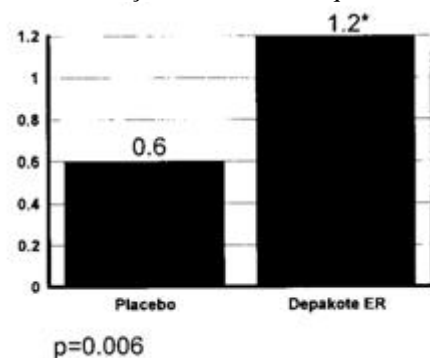


Os pacientes que sofreram duas ou mais enxaquecas no período basal de quatro semanas foram escolhidos ao acaso para a administração de divalproato de sódio ou de placebo, na proporção 1:1 e tratados pelo período de doze semanas. Os pacientes iniciaram o tratamento com uma dose de 500 mg uma vez ao dia durante uma semana, que depois foi aumentada para 1000 mg uma vez ao dia, com a opção de diminuir a dose definitivamente para 500 mg uma vez ao dia durante a segunda semana de tratamento, caso ocorresse intolerância à medicação. Noventa e oito dos 114 pacientes tratados com divalproato (86%) e 100 dos 110 pacientes tratados com placebo (91%), por pelo menos duas semanas, mantiveram a dose de 1000 mg uma vez ao dia durante o período do tratamento. O resultado do tratamento foi avaliado com base na redução da enxaqueca após quatro semanas de tratamento, em comparação com o período inicial.

Pacientes (50 H e 187 M) com idade variando de 16 a 69 foram tratados com divalproato sódio de liberação prolongada (n = 122) ou placebo (n = 115). Quatro pacientes estavam abaixo dos 18 anos e três acima dos 65 anos de idade. Duzentos e dois pacientes (101 de cada grupo de tratamento) completaram o período de tratamento. A taxa de redução média de enxaqueca, em quatro semanas de tratamento, foi de 1,2 a partir de uma base média de 4,4 com uso de divalproato de sódio de liberação prolongada, versus 0,6 a partir de uma base média de 4,2 com uso de placebo. A diferença entre a eficácia dos tratamentos foi estatisticamente significativa (veja a figura 3).

Figura 3

Taxa de redução média de enxaqueca, em quatro semanas de tratamento.



Referências Bibliográficas

Caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor, entre em contato com nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor – Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

O divalproato de sódio é um composto de coordenação estável de valproato de sódio e ácido valproico em uma relação molar de 1:1, formado durante a neutralização parcial do ácido valproico com 0,5 Eq de hidróxido de sódio.

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 e Biodisponibilidade: a biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de liberação prolongada de DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio), administrados 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 liberação entérica. Em cinco estudos de doses múltiplas, realizados com indivíduos 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 e 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 (ASC, 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.

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.				
População do estudo	divalproato de sódio ER vs. divalproato de sódio	Biodisponibilidade relativa		
		ASC 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	1,05 9	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	1,00 8	0,899	1,022

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.

Distribuição: 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 fármacos (ex: ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar certas ligações protéicas de fármacos (ex: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida) (ver “**6. Interações Medicamentosas**” para mais informações sobre interações farmacocinéticas de valproato com outras substâncias).
Distribuição no SNC: 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 em pacientes pediátricos somente nos casos de epilepsia).

Crianças nos dois primeiros meses de vida tem 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: (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 em pacientes pediátricos somente nos casos de epilepsia).

Pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depuração 50% mais alta do que os adultos, em relação ao peso (mL/ min/ kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças tem 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.



Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem 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 “**8. Posologia e Modo de usar**”).

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: ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatotoxicidade**”. 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.

Mania: em um estudo clínico placebo-controlado de mania aguda, pacientes receberam doses obtendo resposta clínica com concentrações plasmáticas entre 85 e 125 µg/mL (ver “**8. Posologia e Modo de usar**”).

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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao divalproato de sódio ou aos demais componentes da fórmula do produto;
- Doença ou disfunção no fígado significativas;
- Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG; ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG;
- Conhecido distúrbio do ciclo da ureia (DCU);
- Doença do sangue conhecida como porfiria.

DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) é contraindicado na profilaxia de enxaqueca por mulheres grávidas.



5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Trombocitopenia”) e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente. Os pacientes com indicação de cirurgias eletivas que estão recebendo divalproato de sódio devem ser monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação antes da cirurgia. Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50mg/Kg/dia em média, tiveram pelo menos um valor menor que 75×10^9 plaquetas por litro.

Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno na contagem normal das plaquetas. Nos pacientes restantes, a contagem de plaquetas normalizou-se com a continuidade do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia aparece aumentar significativamente em concentrações de valproato maiores que 110 mcg/mL em mulheres ou 135 mcg/mL em homens. Evidências de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação é um indicativo para a redução da dose ou interrupção da terapia.

Uma vez que o 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 “6. 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 tireoide 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 significativa 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 consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas “in vitro” é incerta para pacientes recebendo terapia antirretroviral supressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo valproato ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

Houve raros relatos de medicação residual nas fezes, alguns dos quais ocorreram em pacientes com distúrbios gastrointestinais anatômicos (incluindo ileostomia ou colostomia) ou distúrbios gastrointestinais funcionais com períodos de trânsito gastrointestinal diminuído. Alguns relatos de medicação residual ocorreram no contexto da diarreia. Em pacientes que apresentaram medicação residual nas fezes, recomenda-se avaliação do nível plasmático de valproato e a monitorização das condições clínicas do paciente. Se clinicamente indicado, tratamento alternativo pode ser considerado.

Hepatotoxicidade: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo ácido valproico. 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 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



em pacientes com história anterior 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 ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade apresentam um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aquelas com condições anteriormente mencionadas. Quando o 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 decresce 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 (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”).

Valproato de sódio é contraindicado em pacientes com conhecida desordem da mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada a POLG (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”).

Insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.

Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado encefalopatia inexplicável, epilepsia refrataria (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Pancreatite: casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais a óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato. Em estudos clínicos, ocorreram 2 casos de pancreatite em 2416 pacientes sem etiologia alternativa, representando 1044 pacientes ao ano do experimento. 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.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU): foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia, um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência de ornitina-transcarbamilase. Antes de iniciar o tratamento com valproato, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:

1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável, ou história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;



2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de ureia sanguínea, evacuação proteica; 3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato**”).

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilépticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilépticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilépticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras, porém as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para indicações psiquiátricas foram similares. Pacientes tratados com um antiepiléptico para qualquer indicação devem ser monitorados para o aparecimento ou piora da depressão, comportamento ou pensamentos suicidas, e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento.

Qualquer um que leve em consideração a prescrição do divalproato de sódio ou qualquer outro antiepiléptico deve levar em conta, o risco de comportamento ou pensamentos suicidas com o risco da doença não tratada. Epilepsia e muitas outras doenças para as quais os antiepilépticos são prescritos estão associadas com morbidade e um aumento no risco de comportamento e pensamentos suicidas. Caso o comportamento e os pensamentos suicidas surjam durante o tratamento, o prescritor deve considerar se o aparecimento destes sintomas em qualquer paciente pode estar relacionado à doença que está sendo tratada. Pacientes, seus responsáveis e familiares devem ser informados que os antiepilépticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento, ou o surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) podem reduzir as concentrações séricas valproato a níveis subterapêuticos, resultando em perda de controle das crises. Os níveis séricos de valproato devem ser monitorados frequentemente após o início da terapia com carbapenêmicos. Tratamento alternativo com antibacterianos e anticonvulsivantes deve ser considerado se os níveis séricos de valproato tiverem queda significativa ou deterioração do controle das crises (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Antibióticos Carbapenêmicos**”).

Trombocitopenia: a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50 mg/kg/dia, em média, apresentaram pelo menos um valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9 /L$. Aproximadamente metade desses pacientes tiveram o tratamento descontinuado, com retorno das contagens de plaquetas ao normal. Nos pacientes remanescentes, as contagens de plaquetas normalizaram-se mesmo com a continuação do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia pareceu aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥ 110 mcg/mL (mulheres) ou ≥ 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.

Disfunção hepática: ver “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatotoxicidade”.

Hiperamonemia: foi relatada hiperamonemia em associação com a terapia com valproato e pode estar presente apesar dos testes de função hepática normais. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicada e vômito ou mudanças no status mental, a encefalopatia hiperamonêmica deve ser considerada e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hipotermia”). Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemia deve ser iniciada, e os pacientes devem ser submetidos a investigação para determinar as desordens do ciclo da ureia (ver “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Distúrbios do Ciclo da Ureia e Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato”).

Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presente, 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, nos 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. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemia (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hipotermia”). Em muitos casos, os sintomas e sinais diminuem com a descontinuação de uma das drogas. Este evento adverso não está relacionado com uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.

Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e ácido valproico pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis (ver “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Desordens do Ciclo da Ureia e Hiperamonemia”).

Pacientes e responsáveis devem ser informados sobre os sinais e sintomas associados à encefalopatia hiperamonêmica, requerendo avaliação médica se esses sintomas ocorrerem.

Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35°C tem sido relatada em associação com a terapia com valproato em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato (ver “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Topiramato” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hiperamonemia e Encefalopatia associadas ao uso concomitante de topiramato”). Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoração e avaliação clínica devem incluir análise dos níveis de amônia no sangue.

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



observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: foram raramente relatadas com associação temporal próxima após o início da terapia com o valproato em adultos e em pacientes pediátricos (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora houvesse um número limitado de relatos, muitos destes casos resultaram em hospitalização e pelo menos, uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio eram diversos; entretanto, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos do sistema. Outras manifestações associadas podem incluir linfadenopatia, hepatite, anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades hematológicas (por exemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurido, nefrite, oligúria, síndrome hepatorenal, artralgia e astenia. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o valproato deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado. Embora a existência de sensibilidade cruzada com outras drogas que produzem esta síndrome não seja clara, a experiência com drogas associadas a hipersensibilidade de múltiplos órgãos indicaria que isso é possível.

Carcinogênese

Observou-se uma variedade de neoplasmas em ratos Sprague-Dawley e camundongos ICR (HA/ICR) recebendo ácido valproico oralmente em doses de 80 e 170 mg/kg/dia, por dois anos (aproximadamente 10% a 50 % da dose diária humana máxima, em mg/m²). Os principais achados foram um aumento estatisticamente significativo na incidência de fibrossarcomas subcutâneos em ratos machos recebendo altas doses de ácido valproico e de adenomas pulmonares benignos relacionado à dose, em camundongos machos recebendo ácido valproico. O significado desses achados para humanos não é conhecido até o momento.

Mutagênese

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

Fertilidade

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 a 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 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.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso de 583



pacientes, 72 pacientes (12%) apresentavam idade superior a 65 anos. Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças pré-existentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes. 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.

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

Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva. A dose inicial deverá ser reduzida nestes pacientes e reduções de dosagem ou descontinuação deverão ser consideradas para pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: a experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o divalproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valproico não ligado e total desejados. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valproico. A interpretação das concentrações de ácido valproico em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. 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 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/m². Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m².

Mulheres com potencial para engravidar: Devido ao risco para o feto de malformação congênita maior (incluindo defeito no tubo neural), o ácido valproico deve ser considerado para mulheres com potencial para engravidar somente depois que os riscos forem discutidos extensamente com a paciente e pesados com os benefícios potenciais do tratamento.

Isto é especialmente importante quando o uso de ácido valproico é considerado para condições não associadas geralmente com dano permanente ou morte (por exemplo, migrânea).

Mulheres com potencial para engravidar devem usar contraceptivos efetivos enquanto usam ácido valproico.



Uso durante a gravidez e lactação: Como o ácido valproico tem sido associado com certos tipos de defeitos no nascimento, pacientes mulheres em idade fértil devem ser alertadas dos riscos associados ao uso de ácido valproico durante a gravidez. O ácido valproico é contraindicado durante a gravidez para mulheres tratadas para profilaxia de migrânea.

Mulheres que sofrem de epilepsia ou desordem bipolar que estão grávidas ou que planejam engravidar não devem ser tratadas com ácido valproico a não ser que outros tratamentos tenham falhado no controle adequado dos sintomas ou são de outra forma, inaceitáveis. Nessas mulheres, o benefício do tratamento com ácido valproico durante a gravidez pode superar os riscos.

Medicamentos antiepilépticos não devem ser descontinuados bruscamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para impedir convulsões maiores, pois existe grande possibilidade de desencadeamento de estado de mal epiléptico com hipóxia contínua e risco à vida. Em casos individuais nas quais a severidade e frequência das convulsões são tais que a retirada do medicamento não representa uma séria ameaça para o paciente, a descontinuação da droga pode ser considerada antes e durante a gravidez. No entanto, não se pode dizer com segurança que mesmo pequenas convulsões não apresentam alguns riscos para o desenvolvimento do embrião ou feto.

Risco associado ao ácido valproico

Humanos: relatos publicados e não publicados indicaram que o ácido valproico pode produzir efeitos teratogênicos, tais como defeitos no tubo neural (exemplo, espinha bífida) nos fetos de mulheres tomando o medicamento durante a gravidez. Há dados que sugerem uma incidência aumentada de malformações congênitas associadas com o uso do ácido valproico durante a gravidez, quando comparada com algumas outras drogas antiepilépticas. Conseqüentemente, o ácido valproico deve ser considerado para mulheres com potencial para engravidar somente depois que os riscos forem discutidos extensamente com a paciente e pesados de encontro aos benefícios potenciais do tratamento. Há múltiplos relatos na literatura clínica que indicam que o uso de medicamentos anticonvulsivantes em geral, durante a gravidez, resulta em um aumento da incidência de defeitos congênitos no feto. 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. A incidência de defeitos no tubo neural no feto pode ser aumentada em gestantes que recebem 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 valproico apresentarem espinha bífida.

Outras anomalias congênitas (defeitos craniofaciais, malformações cardiovasculares, hipospadias e anormalidades envolvendo vários sistemas corporais), compatíveis ou incompatíveis com a vida, foram relatadas. Dados de uma meta-análise (incluindo relatos e estudos de coorte) mostraram um aumento da incidência de más-formações em crianças nascidas de mães expostas à monoterapia com valproato durante a gravidez. Os dados disponíveis indicam que este efeito é dose-dependente.

O ácido valproico pode causar decréscimo no QI após exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. Estudos epidemiológicos publicados têm indicado que crianças expostas à valproato em ambiente intrauterino têm pontuações menores no teste cognitivo do que crianças expostas em ambiente intrauterino a outro antiepiléptico ou não exposto a antiepiléptico. Um estudo de coorte prospectivo realizado nos Estados Unidos e Reino Unido com crianças de 6 anos de idade mostrou que a exposição fetal ao valproato tem relação dose-dependentes com capacidades cognitivas reduzidas comparados a outros antiepiléptico em monoterapia.

Houve relatos de atraso de desenvolvimento, autismo e/ou transtornos do espectro do autismo nos filhos das mulheres expostas ao ácido valproico durante a gravidez.

A exposição intrauterina ao valproato foi associada à atrofia cerebral com variados níveis/manifestações do comprometimento neurológico, incluindo retardo do desenvolvimento e prejuízo psicomotor (ver “**9. REAÇÕES ADVERSAS**” e “**5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES**”).



Animais: estudos em animais demonstram teratogenicidade induzida por valproato. Foi observado em camundongos, ratos, coelhos e macacos, frequências aumentadas de malformações, bem como de atraso do crescimento intrauterino 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 de doses recomendadas 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/m²) a ratas prenhas durante a organogênese produziu malformações (esqueleto, coração e urogenitais) e atraso no crescimento das crias. Essas doses resultaram em níveis plasmáticos de picos 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 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/m²) 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/m²) 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).

Riscos para neonatos: grávidas recebendo valproato podem desenvolver anormalidades de coagulação, incluindo trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou diminuição dos fatores de coagulação, que pode resultar em complicações hemorrágicas no neonato incluindo morte. 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.

Houve relatos de hipoglicemia em neonatos cujas mães receberam valproato durante a gestação. Casos de hipotireoidismo foram reportados em neonatos cujas mães receberam valproato durante a gestação. 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.

Lactação: 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.

Indicação Transtorno Afetivo Bipolar e Epilepsia: o potencial benefício da droga em mulheres grávidas pode ser aceitável, apesar de seus riscos potenciais.

Categoria de risco: D

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

Indicação Migrânea (Enxaqueca): o risco de utilização em mulheres grávidas supera claramente qualquer possível benefício da droga.

Categoria de risco: X – para indicação Migrânea

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Lactose: Este medicamento contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, como a deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem usar este medicamento.



Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Como o divalproato de sódio pode produzir depressão no sistema nervoso central (SNC), especialmente quando combinado com outro depressor do SNC (por exemplo álcool), pacientes devem ser aconselhados a não se ocupar de atividades perigosas, como dirigir automóveis ou operar maquinário perigoso, até que se saiba se o paciente não teve solonência com o uso da droga.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

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

Medicamentos com importante potencial de interação

ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas (11 a 16 mg/kg) a pacientes pediátricos (n=6) revelou um decréscimo na proteína ligada e uma inibição do metabolismo do valproato. 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 valproico, 3-OH-ácido valproico, e 3-ceto ácido valproico 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.

antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significativa na concentração sérica de ácido valproico foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As concentrações séricas de ácido valproico devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de ácido valproico caia significativamente ou haja piora no controle das crises (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Interações com antibióticos carbapenêmicos**”).

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração 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 a 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.

rifampicina: um estudo de coadministração 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 relevância clínica

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

haloperidol: um estudo envolvendo 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 de valproato.

cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos

O valproato é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidrase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial influência do valproato sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. Esta lista não é definitiva uma vez que novas interações são continuamente relatadas.

Medicamentos com importante potencial de interação

amitriptilina/nortriptilina: a administração de uma dose única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntários saudáveis (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 relatos raros de uso concomitante do valproato e da amitriptilina que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. A monitoração 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-10,11-epóxido (CBZ-E): os níveis séricos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na coadministração de valproato e CBZ em pacientes epiléticos.

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

diazepam: o valproato desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de valproato (1500 mg diariamente) aumentou a fração livre de diazepam (10 mg) em 90% em voluntários saudáveis (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 saudáveis, 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 saudáveis, 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. Reações graves de pele (como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato. Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com valproato.



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

primidona: é metabolizada em barbiturato e portanto pode também estar envolvida em interação semelhante à do valproato com fenobarbital.

fenitoína: o valproato desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração 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 em 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.

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: administração concomitante do ácido valproico e do topiramato foi associada com hiperamonemia, com ou sem encefalopatia (ver “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Distúrbios do Ciclo da Ureia e Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato”). A administração concomitante de topiramato com ácido valproico também foi associada com hipotermia em pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com relatado início de hipotermia (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hipotermia e Hiperamonemia”).

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 relevância clínica

paracetamol: o valproato não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando administrado concomitantemente à três pacientes com epilepsia.

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

lítio: a coadministração 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, uma vez 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.

olanzapina: administração de dose única de olanzapina a 10 voluntários saudáveis com divalproato de sódio em comprimidos revestidos de liberação prolongada (1000 mg quatro vezes ao dia) não produziu alterações na $C_{m\acute{a}x}$ e na meia-vida de eliminação de olanzapina. Entretanto, a ASC de olanzapina se



apresentou 35% menor na presença de divalproato de sódio em comprimidos revestidos de liberação prolongada. A relevância clínica destas observações é desconhecida.

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

Exame laboratorial

O valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam 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[®] ER (divalproato de sódio) comprimido de liberação prolongada.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Não ingerir DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) concomitantemente com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses.

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

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

Características físicas

DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) comprimido de liberação prolongada 250 mg: apresenta-se como comprimidos ovalóides de coloração branco a quase branco.

DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) comprimido revestido de liberação prolongada 500 mg: apresenta-se como comprimidos ovalóides de coloração cinza.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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.

Transtorno Afetivo Bipolar

Mania/Episódio Misto: a dose inicial recomendada é de 25 mg/kg/dia administrados uma única vez ao dia. A dose deve ser aumentada o mais rápido possível para se atingir a dose terapêutica mais baixa capaz de produzir o efeito clínico desejado, ou a escala desejada de concentrações do plasma. Em um estudo clínico placebo-controlado de mania aguda ou do tipo misto, os pacientes receberam doses tituladas para obtenção de resposta clínica com concentração plasmática de vale entre 85 e 125 µg/mL. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Não existem evidências disponíveis a partir dos estudos controlados para orientar o manejo de um paciente que melhore de um episódio maníaco agudo durante o tratamento com DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio) por um longo período. Embora seja senso comum que o tratamento farmacológico após a resposta aguda em mania seja desejável, tanto para a manutenção da resposta inicial quanto para a prevenção de novos episódios maníacos, não há



dados para dar suporte aos benefícios de DEPAKOTE® ER em tal tratamento prolongado (isto é, além de 3 semanas).

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.

Os pacientes devem iniciar a terapia na monoterapia, conversão para monoterapia ou dose a ser acrescentada no tratamento adjuvante com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia.

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

Monoterapia (tratamento inicial): o divalproato de sódio não foi sistematicamente estudado como terapia inicial. 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 (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Trombocitopenia**”).

Conversão para monoterapia: Em caso de uso concomitante de medicamentos antiepiléticos, 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 antiepilético 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: 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 coadministrados, recomenda-se a realização de determinações periódicas da concentração plasmática destes medicamentos durante a fase inicial do tratamento (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

Crises de ausência simples e complexa

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 tem variado entre 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações maiores ou menores (ver “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**”).

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 morte.



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 1 abaixo). 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 3 – 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.

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

Migrânea

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® comprimidos de liberação entérica varia de 500 a 1000 mg/dia nestes pacientes. Assim como com outros produtos que contém valproato, as doses de DEPAKOTE® ER devem ser individualizadas e o ajuste de dose pode ser necessário.

DEPAKOTE® ER comprimido de liberação prolongada não é bioequivalente ao DEPAKOTE® comprimido de liberação entérica. Se um paciente necessitar de ajustes de dose menores do que os disponíveis com DEPAKOTE® ER, deve-se utilizar DEPAKOTE® comprimido de liberação entérica

Populações especiais

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 “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Cuidados e advertências para populações especiais - Uso em idosos**”).

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.

Os pacientes devem tomar a dose todos os dias como prescrito. Se uma dose for esquecida, os pacientes devem ser orientados a tomar a dose assim a que se lembrarem, a não ser se estiver próximo do horário de tomar a próxima dose do medicamento, então devem pular a dose esquecida. Se uma dose não foi tomada não se deve dobrar a dose de uma única vez para compensar a dose esquecida.

Dose Liberada

A estimativa da dose liberada por unidade de tempo do medicamento é:

Tempo de liberação do medicamento	Dose liberada do medicamento (%) após administração
3 horas	10 - 27
9 horas	35 - 70
12 horas	44 - 92
21 horas	>/= 87

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Transtorno Afetivo Bipolar (TAB)

A incidência de eventos adversos emergentes com o tratamento foi verificada com base em dados combinados de dois estudos clínicos placebo-controlados de três semanas de DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) no tratamento de episódios maníacos associados com transtorno afetivo bipolar. A Tabela 4 resume os eventos adversos relatados por pacientes naqueles estudos em que a taxa de incidência no grupo tratado com DEPAKOTE® ER foi maior do que 5% e maior do que a incidência no grupo placebo.

Tabela 4

Eventos adversos reportados por mais de 5% dos pacientes tratados com DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) durante estudos controlados com placebo para mania aguda¹

Evento Adverso	DEPAKOTE® ER (n=338)	Placebo (n=263)
Sonolência	26%	14%
Dispepsia	23%	11%
Náusea	19%	13%
Vômito	13%	5%
Diarreia	12%	8%



Tontura	12%	7%
Dor	11%	10%
Dor abdominal	10%	5%
Ferimentos acidentais	6%	5%
Astenia	6%	5%
Faringite	6%	5%

¹o seguinte evento adverso ocorreu numa incidência maior ou igual para placebo do que para DEPAKOTE[®] ER (divalproato de sódio): cefaleia.

Os seguintes eventos adversos adicionais foram reportados por mais de 1% mas não mais do que 5% dos pacientes tratados com DEPAKOTE[®] ER nos estudos clínicos controlados:

Gerais: dor nas costas, sintomas de gripe, infecção e infecção por fungos;

Cardiovasculares: hipertensão;

Gastrointestinais: constipação, boca seca e flatulência;

Hematológicas: equimose;

Metabólicas/Nutricionais: edema periférico;

Musculoesqueléticas: mialgia;

Neurológicas: alteração na marcha, hipertonia e tremor;

Respiratórias: rinite;

Dermatológicas: rash cutâneo e prurido;

Sensoriais: conjuntivite;

Urogenitais: infecção do trato urinário e vaginite.

Epilepsia

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 5 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 5

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

Sistemas/Aparelhos/Tratos	Eventos	divalproato de sódio (%) (n=77)	Placebo (%) (n=70)
Gerais	Dor de cabeça	31	21
	Astenia	27	7
	Febre	6	4
Gastrointestinais	Náusea	48	14
	Vômito	27	7
	Dor abdominal	23	6



	Diarreia	13	6
	Anorexia	12	0
	Dispepsia	8	4
	Constipação	5	1
Neurológicas/Psiquiátricas			
	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
Respiratórias			
	Síndrome gripal	12	9
	Infecção	12	6
	Bronquite	5	1
	Rinite	5	4
Outros			
	Alopecia	6	1
	Perda de Peso	6	0

A tabela 6 lista os eventos adversos que surgiram com o tratamento, relatados por 5% ou mais 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 antiepilépticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao valproato de sódio somente ou à combinação de medicamentos.

Tabela 6

Eventos adversos reportados durante o estudo por $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com divalproato de sódio administrado como monoterápico em altas doses para crises parciais complexas¹

Sistemas/Aparelhos/Tratos	Eventos	Alta dose (%) (n=131)	Baixa dose (%) (n=134)
Gerais	Astenia	21	10
Gastrointestinais	Náusea	34	26
	Diarreia	23	19
	Vômito	23	15



	Dor abdominal	12	9
	Anorexia	11	4
	Dispepsia	11	10
Hematológicas			
	Trombocitopenia	24	1
	Equimose	5	4
Metabólicas/Nutricionais			
	Ganho de Peso	9	4
	Edema Periférico	8	3
Neurológicas/Psiquiátricas			
	Tremor	57	19
	Sonolência	30	18
	Tontura	18	13
	Insônia	15	9
	Nervosismo	11	7
	Amnesia	7	4
	Nistagmo	7	1
	Depressão	5	4
Respiratórias			
	Infecção	20	13
	Faringite	8	2
	Dispneia	5	1
Dermatológicas			
	Alopecia	24	13
Sensoriais			
	Ambliopia / Visão embaraçada	8	4
	Tinido	7	1

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

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

Gerais: dor nas costas, dor no peito e mal estar.

Cardiovasculares: taquicardia, hipertensão e palpitação.

Gastrointestinais: aumento do apetite, flatulência, hematêmese, eructação, pancreatite e abscesso periodontal.

Hematológicas: petéquia.

Metabólicas/Nutricionais: AST e ALT aumentadas.

Musculoesqueléticas: mialgia, contração muscular, artralgia, câibra na perna e miastenia.

Neurológicas/Psiquiátricas: ansiedade, confusão, alteração na marcha, parestesia, hipertonia, incoordenação, alteração nos sonhos e transtorno de personalidade.

Respiratórias: sinusite, tosse aumentada, pneumonia e epistaxe.

Dermatológicas: rash cutâneo, prurido e pele seca.

Sensoriais: alteração no paladar, na visão e audição, surdez e otite média.

Urogenitais: incontinência urinária, vaginite, dismenorreia, amenorreia e poliúria.



Migrânea

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 7 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 7

Eventos adversos reportados por mais de 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.

Sistemas/Aparelhos/Tratos	Eventos	DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) (n=122)	placebo (n=115)
Gastrointestinais	Náusea	15%	9%
	Dispepsia	7%	4%
	Diarreia	7%	3%
	Vômito	7%	2%
	Dor Abdominal	7%	5%
Neurológicas	Sonolência	7%	2%
Outros	Infecção	15%	15%

¹ Os seguintes eventos adversos ocorreram 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 mais de 1% e menos que 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:

Gerais: ferimento acidental e infecção viral;

Gastrointestinais: apetite aumentado e alteração nos dentes;

Metabólicas/Nutricionais: edema e ganho de peso;

Neurológicas: alteração na marcha, tontura, hipertonia, insônia, nervosismo, tremor e vertigem;

Respiratórias: faringite e rinite;

Dermatológicas: erupção cutânea;

Sensoriais: 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 1% ou mais 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 8 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 8

Eventos adversos reportados por mais de 5% dos pacientes tratados com divalproato de sódio em estudos controlados por placebo em enxaqueca¹

Sistemas/Aparelhos/Tratos	Eventos	divalproato de sódio (n=202)	Placebo (n=81)
Gastrointestinais			
	Náusea	31%	10%
	Dispepsia	13%	9%
	Diarreia	12%	7%
	Vômito	11%	1%
	Dor abdominal	9%	4%
	Aumento do apetite	6%	4%
Neurológicas			
	Astenia	20%	9%
	Sonolência	17%	5%
	Tontura	12%	6%
	Tremor	9%	0%
Outros			
	Ganho de Peso	8%	2%
	Dor nas costas	8%	6%
	Alopecia	7%	1%

¹ os eventos adversos seguintes foram reportados por pelo menos 5% dos pacientes tratados com divalproato de sódio em uma incidência igual ou maior no grupo placebo do que no de divalproato: dor (inespecificada), infecção, síndrome gripal e faringite.

A seguir são apresentadas as reações adversas adicionais relatadas por mais de 1% e menos de 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:

Gerais: dor torácica, calafrios, febre, edema da face e mal estar.

Cardiovasculares: vasodilatação.

Gastrointestinais: anorexia, constipação, flatulência, boca seca, alterações gastrointestinais (inespecíficas) e estomatite.

Hematológicas: equimoses.

Metabólicas/Nutricionais: edema periférico e aumento de transaminases (ALT, AST).



Musculoesqueléticas: câibras nas pernas e mialgia.

Neurológicas/Psiquiátricas: sonhos anormais, amnésia, labilidade emocional, confusão, depressão, insônia, nervosismo, parestesia, alterações da fala, anormalidades de pensamentos e vertigens.

Respiratórias: tosse, dispneia, sinusite e rinite.

Dermatológicas: prurido e erupção cutânea.

Sensoriais: conjuntivite, alterações auditivas e do paladar e zumbidos.

Urogenitais: cistite, metrorragia e hemorragia vaginal.

Os eventos adversos seguintes não mencionados anteriormente, foram relatados por mais de 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 afetivo bipolar.

Gerais: calafrios, calafrios e febre, aumento no nível do fármaco, febre, cefaleia, mal estar, dor no pescoço e rigidez no pescoço;

Cardiovasculares: arritmia, hipertensão, hipotensão, palpitação e hipotensão postural;

Gastrointestinais: anorexia, disfagia, eructação, incontinência fecal, gastroenterite, glossite, hemorragia na gengiva, hematêmese, ulceração na boca e abscesso periodontal;

Hematológicas: anemia, tempo de sangramento aumentado, leucopenia e petéquias;

Metabólicas/Nutricionais: hipoproteinemia, AST e ALT aumentadas e perda de peso;

Musculoesqueléticas: artralgia, artrose e contração muscular;

Neurológicas: agitação, amnésia, ataxia, reação catatônica, depressão, diplopia, disartria, labilidade emocional, alucinações, hipocinesia, incoordenação, nistagmo, psicose, reflexo aumentado, alteração no sono e discinesia tardia;

Respiratórias: bronquite, soluço e pneumonia;

Dermatológicas: lupus eritematoso discóide, pele seca, eritema nodoso, furunculose, eritema maculopapular, seborreia, sudorese e erupções cutâneas;

Sensoriais: ambliopia, conjuntivite, surdez, olhos secos, alteração nos olhos, dor nos olhos, fotofobia e alteração do paladar;

Urogenitais: cistite, dismenorreia, disúria, alteração menstrual, incontinência urinária e vaginite.

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 de outras fontes, são listados a seguir:

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

Gastrointestinais: os efeitos colaterais mais frequentemente relatados no início da terapia são náusea e vômito e indigestão. São efeitos geralmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarreia, 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 gastrointestinais 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.

Neurológicas: 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, cefaleia, nistagmo, diplopia, asterixis, escotomas, disartria, tontura, confusão, hipoestesia, vertigem, incoordenação motora, comprometimento da memória, desordem cognitiva 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 altos 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 metabolismo do ciclo da ureia subjacente (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Distúrbios do Ciclo da Ureia e Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato e Hiperamonemia**”).

Houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que dissociam-se em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foram observados prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intra uterino (ver “**5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES – Atrofia Cerebral/Cerebelar**”).

Dermatológicas: queda de cabelos transitória, erupção cutânea, fotossensibilidade, prurido generalizado, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson. Foram relatados raros casos de necrólise epidérmica tóxica, incluindo um caso fatal em uma criança de 6 meses recebendo valproato e vários outros medicamentos. Foi relatado um outro caso de necrólise 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. Reações de pele graves foram relatadas durante administração concomitante de lamotrigina e valproato (ver “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Lamotrigina**”).

Psiquiátricas: instabilidade emocional, depressão, agressividade, psicose, hiperatividade psicomotora, hostilidade, agitação, distúrbio de atenção, comportamento anormal, desordem do aprendizado e deterioração do comportamento.

Musculares: Fraqueza: foi verificado em estudos, relatos de diminuição de massa óssea, levando potencialmente a osteoporose e osteopenia, durante tratamento por longo período com medicações anticonvulsivantes, incluindo o valproato. Alguns estudos indicaram que o suplemento de cálcio e vitamina D pode ser benéfico à pacientes crônicos em terapia com valproato.

Hematológicas: trombocitopenia e inibição da fase secundária da agregação plaquetária (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Geral**” e “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Varfarina**”) podem ser evidenciadas por tempo de sangramento alterado, petéquias, contusão, formação de hematomas, epistaxe e hemorragia. Linfocitose relativa, macrocitose, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia (incluindo anemia macrocítica com ou sem deficiência de folato), supressão de medula óssea, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitose 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 “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatotoxicidade**”).

Endócrinas: menstruações irregulares, amenorreia secundária, aumento de mamas, galactorreia e engurgitamento da glândula parótida. Testes de função tireoidiana anormais foram observados, incluindo hipotireoidismo (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Geral**”). Raras referências a ovários policísticos foram feitas, sem que uma relação de causa e efeito tenha sido estabelecida.

Pancreáticas: pancreatite aguda incluindo raros casos fatais (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Pancreatite**”).

Metabólicas: hiperamonemia (ver “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hiperamonemia**”), 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 cetótica preexistente.

Geniturinárias: enurese e infecção do trato urinário.

Sensoriais: perda auditiva, reversível ou não; entretanto, uma relação de causa e efeito não foi estabelecida. Otalgia também foi relatada.

Neoplásicas benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos): Síndrome mielodisplásica.

Respiratórias, torácicas e mediastinais: Efusão pleural.

Outras: reações alérgicas, anafilaxia, edema de extremidades, lúpus eritematoso, dor óssea, tosse intensificada, pneumonia, otite média, bradicardia, vasculite cutânea, febre e hipotermia.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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 epilépticos.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0203

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572

Depakote® ER 250 mg

Fabricado por: AbbVie Ltd.
Barceloneta – Porto Rico

Importado e Embalado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro - RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

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



Depakote® ER 500 mg

Fabricado por: AbbVie Ltd.

Barceloneta – Porto Rico

Embalado por: Abbott Laboratories Argentina S.A.

Buenos Aires - Argentina

Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Rio de Janeiro - RJ

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Rua Michigan, 735

São Paulo - SP

CNPJ 56.998.701/0001-16

(BU06)

Abbott Center

Central de Relacionamento com o Cliente

0800 703 1050

www.abbottbrasil.com.br

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/08/2013

