

MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SÁUDE

Depakote®
(divalproato de sódio)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Comprimidos revestidos
250mg e 500mg

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

Comprimido revestido de:

250 mg: embalagem com 30 comprimidos revestidos.

500 mg: embalagem com 30 comprimidos revestidos.

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

DEPAKOTE® (divalproato de sódio) 250 mg comprimido revestido contém:

divalproato de sódio (equivalente a 250 mg de ácido valproico)..... 269,10 mg

Excipientes: povidona, amilopectina pré-gelatinizada, sílica gel, talco, dióxido de titânio, ftalato de hipromelose, monoglicerídeos diacetilados, corante amarelo FD&C nº 6 e vanilina.

DEPAKOTE® (divalproato de sódio) 500 mg comprimido revestido contém:

divalproato de sódio (equivalente a 500 mg de ácido valproico)..... 538,20 mg

Excipientes: povidona, amilopectina pré-gelatinizada, sílica gel, talco, dióxido de titânio, ftalato de hipromelose, monoglicerídeos diacetilados, corante vermelho 4R, corante azul FD&C nº 2 e vanilina.

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

Transtorno Afetivo Bipolar (TAB): DEPAKOTE® (divalproato de sódio) é destinado para o tratamento de episódios de mania 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 taquialia, hiperatividade motora, redução da necessidade de dormir, fuga de ideias, grandiosidade, prejuízo da crítica, agressividade e possível hostilidade.

A eficácia do divalproato de sódio foram estabelecidas em estudos de três semanas com pacientes que se enquadram 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® (divalproato de sódio) é destinado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes adultos e crianças acima de 10 anos com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.

DEPAKOTE® 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 epilépticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.



Profilaxia da Migrânea (Enxaqueca): DEPAKOTE® (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 em idade fértil a não ser que o medicamento seja essencial para o gerenciamento da sua condição médica.

DEPAKOTE® (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 dois estudos placebo-controlados de 3 semanas.

Estudo 1: O primeiro estudo incluiu pacientes adultos que preencheram os critérios do DSM-III-R para transtorno bipolar e que foram hospitalizados por mania aguda. Além disso, os pacientes tinham histórico de não responder ou não tolerar o tratamento com carbonato de lítio. O divalproato de sódio foi iniciado com doses de 250 mg três vezes ao dia e ajustado para atingir concentrações séricas de valproato em um intervalo de 50 a 100 mcg/ml por 7 dias. As doses médias de divalproato de sódio para os que completaram este estudo foram 1,118, 1,525 e 2,402 mg/kg/dia no 7º, 14º e 21º dias, respectivamente. Os pacientes foram avaliados na Escala de Avaliação de Mania de Young (YMRS; pontuação varia de 0 a 60), Brief Psychiatric Rating Scale aumentada (BPRS-A), e a Escala de Avaliação Global (GAS). A análise das pontuações basais e mudanças da linha de base na semana 3 (última observação/reporte) foram os seguintes:

Tabela 1 - Estudo 1 YMRS – pontuação total			
Grupo	Pontuação média basal	Mudanças da linha de base na semana 3	Diferença*
Placebo	28,8	+0,2	
Divalproato de sódio	28,5	-9,5	9,7
BPRS-A – pontuação total			
Placebo	76,2	+1,8	
Divalproato de sódio	76,4	-17,0	18,8
GAS - pontuação			
Placebo	31,8	0,0	
Divalproato de sódio	30,3	+18,1	18,1

*Diferença na mudança da linha de base para semana 3 entre placebo e divalproato de sódio.

O divalproato de sódio foi estatisticamente superior ao placebo nos três resultados.

Estudo 2: o segundo estudo envolveu pacientes adultos que se encaixavam nos critérios estabelecidos (Research Diagnostic Criteria) para o transtorno maníaco e que foram hospitalizadas por mania aguda. Divalproato de sódio foi iniciada com uma dose de 250 mg três vezes ao dia e ajustado dentro de um intervalo de doses de 750 a 2500 mg/dia, ajustado para atingir concentrações séricas de valproato em um intervalo de 40 a 150 mcg/ml. As doses médias de divalproato de sódio para os que completaram este estudo foram 1,116, 1,683 e 2,006 mg/dia nos dias 7, 14 e 21, respectivamente.

O estudo 2 também incluiu um grupo tratado com lítio nos quais as doses de lítio para os que completaram este estudo foram 1,312, 1,869 e 1,984 mg/dia nos dias 7, 14 e 21, respectivamente. Os pacientes foram avaliados na Escala de Avaliação de Mania (MRS; pontuação varia 11 a 63), e as medidas de resultados primários foram a pontuação total da MRS, e escores de duas subescalas da MRS, ou seja, a Escala de Síndrome de Mania (MSS) e a Escala de Comportamento e Ideação (BIS). A análise das pontuações basais e mudanças da linha de base na semana 3 (última observação registrada - LOCF) foram os seguintes:

Tabela 2- Estudo 2 MRS – pontuação total			
Grupo	Pontuação média	Mudanças da linha	Diferença*



	basal	de base até a semana 3 (LOCF)	
Placebo	38,9	-4,4	
Lítio	37,9	-10,5	6,1
Divalproato de sódio	38,1	-9,5	5,1
MSS – pontuação total			
Placebo	18,9	-2,5	
Lítio	18,5	-6,2	3,7
Divalproato de sódio	18,9	-6,0	3,5
BIS- pontuação total			
Placebo	16,4	-1,4	
Lítio	16,0	-3,8	2,4
Divalproato de sódio	15,7	-3,2	1,8

*Diferença na mudança pontuação média basal até a semana 3 entre placebo e divalproato de sódio, e placebo e lítio.

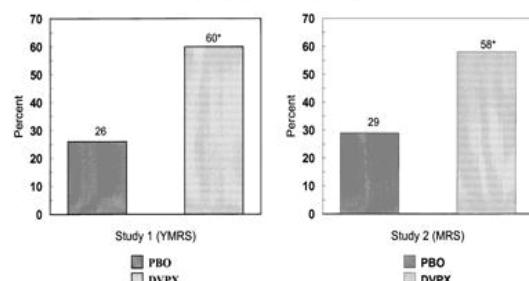
O divalproato de sódio foi estatisticamente superior ao placebo nos três resultados.

Uma análise exploratória para efeito da idade e sexo no resultado não sugerem qualquer resposta diferencial com base na idade ou sexo.

Uma comparação entre a percentagem de pacientes que apresentam redução de $\geq 30\%$ na pontuação dos sintomas da linha de base em cada grupo de tratamento, separadas por estudo, é mostrado na Figura 1 abaixo:

Figura 1

Percentagem de pacientes que apresentam redução de $\geq 30\%$ na pontuação dos sintomas da linha de base



* $p < 0,05$

PBO = placebo

DVPX = divalproato de sódio

Epilepsia

Crises Parciais Complexas (CPC)

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 multiclínico, 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 antiepilepticas originais, divalproato de sódio ou placebo.

Pacientes foram randomizados para prosseguir os estudos para um total de 16 semanas. A Tabela 3 descreve os achados.

Tabela 3
Estudo de Terapia Adjuvante
Incidência Média de CPC por 8 semanas

Tratamento ADD-	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência
-----------------	---------------------	----------------------	------------



ON			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 no nível $p \leq 0,05$.

A Figura 2 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 melhoria 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 melhoria para os pacientes que usaram placebo.

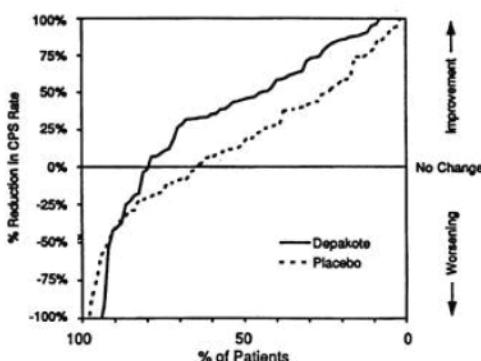


Figura 2

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepilética. 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 antiepilética 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 4 apresenta os achados para todos os pacientes randomizados que passaram por pelo menos uma avaliação pós-randomização.

Tabela 4
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

no nível $p \leq 0,05$.

A Figura 3 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 significantemente 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.

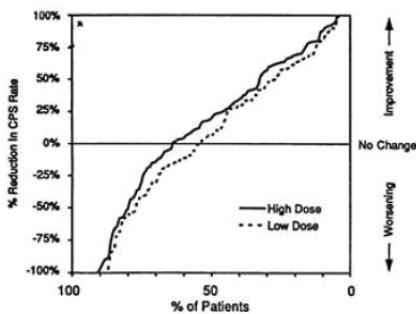


Figura 3

Migrânea

Os resultados de dois estudos clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cego e placebo-controlados, demonstraram a eficácia do divalproato de sódio comprimidos revestidos na profilaxia da enxaqueca. Ambos os estudos empregaram projetos idênticos essenciais e recrutaram pacientes com histórico de crises de enxaqueca, com ou sem aura (com pelo menos seis meses de duração) com pelo menos duas enxaquecas por mês durante os três meses anteriores à inscrição. Pacientes com cefaleia em crises foram excluídos dos estudos. Mulheres em idade fértil foram excluídas de um estudo, mas foram incluídas no outro estudo, desde que comprovassem o uso de um método contraceptivo. Em cada estudo após um período cego com placebo simples-cego de 4 semanas, os pacientes foram randomizados em condições duplo-cego, para divalproato de sódio ou placebo por 12 semanas de tratamento, composta de 4 semanas de titulação da dose seguido de 8 semanas de manutenção da dose. Os resultados do tratamento foram avaliados com base nas taxas de dor de cabeça das 4 semanas durante o tratamento. No primeiro estudo, um total de 107 pacientes (24 H, 83M), com idades variando de 26 a 71 anos foram escolhidos ao acaso para a administração de divalproato de sódio ou de placebo, na proporção 2:1. Noventa pacientes completaram os período de manutenção de 8 semanas. A titulação da dose do medicamento, utilizando comprimidos de 250mg, foi individualizada a critério do investigador. Os ajustes foram guiados pelo total de valproato sanguíneo real/simulada a fim de manter o estudo cego. Em pacientes tratados com divalproato de sódio, as doses variaram de 500 a 2500 mg por dia. As doses superiores a 500 mg foram divididas para serem administradas três vezes ao dia. A dose média, durante a fase de tratamento foi de 1,087 mg/dia resultando em uma concentração de valproato total médio de 72,5 mcg/ml, com uma variação de 31-133 mcg/ml.

A taxa de enxaqueca média nas 4 semanas da fase de tratamento foi de 5,7 no grupo de placebo, em comparação com 3,5 no grupo de divalproato de sódio (ver Figura 4). Estas taxas foram significativamente diferentes.

No segundo estudo, um total de 176 pacientes (19 H e 157 M), com idades variando de 17 a 76 anos foram randomizados para um de três grupos de dose de divalproato de sódio (500, 1000, ou 1500 mg/dia) ou placebo. Os tratamentos foram administrados em duas doses diárias. Cento e trinta e sete pacientes completaram o período de manutenção de 8 semanas. A eficácia foi

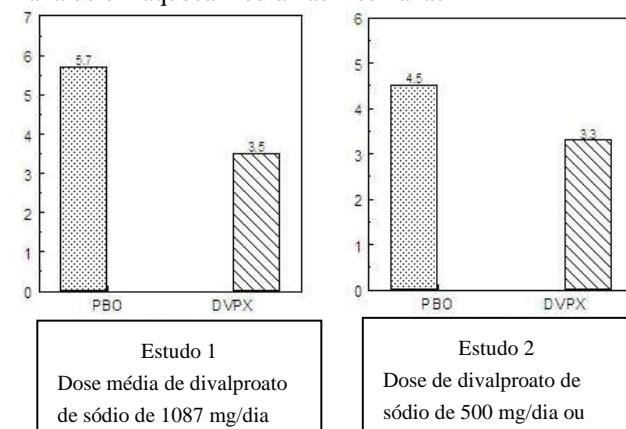


determinada pela comparação entre a taxa de enxaqueca na 4-semana do grupo 1000/1500 mg/dia e grupo placebo.

A dose inicial foi de 250 mg por dia. O regime foi avançado por 250 mg a cada quatro dias (oito dias para 500 mg/dia), até que a dose aleatória foi alcançado. A dose média até a maior dose durante a fase de tratamento foram de 39,6, 62,5 e 72,5 mcg/ml nos grupos de divalproato de sódio 500, 1000 e 1500 mg/dia, respectivamente.

A taxa de enxaqueca média nas 4 semanas da fase de tratamento, ajustada pelas diferenças nas taxas de referência, foram de 4,5 no grupo placebo, em comparação com 3,3, 3,0 e 3,3 nos grupos de divalproato de sódio de 500, 1.000 e 1.500 mg/dia, respectivamente, com base na intenção de tratar resultados (ver Figura 4). Taxas de enxaqueca no grupo combinado de divalproato de sódio 1000/1500 mg foram significativamente menores do que no grupo placebo.

Figura 4
Taxa de enxaqueca média nas 4 semanas



PBO = placebo

DVPX = divalproato de sódio

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

O divalproato de sódio é uma coordenação estável de valproato de sódio e ácido valproico em uma relação molar de 1:1 e formado durante a neutralização parcial do ácido valproico com 0,5 equivalente 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: doses orais equivalentes dos produtos DEPAKOTE® (divalproato de sódio) e DEPAKENE® cápsulas (ácido valproico) liberam quantidades equivalentes de íon valproato sistemicamente. Embora a taxa de absorção do íon valproato possa variar de acordo com a formulação administrada (líquida, sólida ou sprinkle), as condições de uso (jejum ou pós-prandial) e métodos de administração (isto é, se o conteúdo das cápsulas é espalhado nos alimentos ou se as cápsulas são ingeridas intactas), estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado em uso crônico no tratamento da epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos de valproato no $T_{máx}$ e $C_{máx}$ possam ser importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de dose única, o



efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido (aumento em $T_{máx}$ de 4 para 8 horas) do que na absorção de cápsulas sprinkle (aumento em $T_{máx}$ de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrointestinal e a flutuação das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia do valproato como anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos em modelos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não tem consequências conhecidas do ponto de vista clínico. Não é conhecido se as taxas de absorção influenciam a eficácia do valproato no tratamento da mania ou no tratamento da enxaqueca. A coadministração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formas farmacêuticas de divalproato de sódio e ácido valproico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia. No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização do estado clínico e concentração plasmática do valproato.

Distribuição:

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

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

Metabolismo: valproato é metabolizado quase totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como conjugado glucoronídeo. Beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, contribuindo tipicamente com mais de 40% da dose. Usualmente, menos de 15 a 20% da dose é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina. A relação entre dose e concentração total de valproato não é linear, a concentração não aumenta proporcionalmente com a dose, mas aumenta numa extensão menor, devido às proteínas plasmáticas de ligação que se saturam. A cinética do medicamento não ligado é linear.

Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretado na urina. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m² e 11 L/1,73 m², respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o 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 tomando medicamentos antiepilepticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilepticos deverá ser mais rigorosa sempre que outro antiepileptico for introduzido ou retirado.

Populações especiais

Neonatos: crianças nos dois primeiros meses de vida tem uma marcada diminuição na capacidade de eliminação de valproato, quando comparadas com crianças mais velhas e adultos. Isto é um



resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuroniltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças abaixo de dez dias variou de 10 a 67 horas em comparação com uma variação de 7 a 13 horas em crianças maiores que dois meses.

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

Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos (ver “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Gênero: não há diferenças no clearance da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal entre 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. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.

Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 ml/minuto). No entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. Portanto, ajustes de doses não são necessários em pacientes com insuficiência renal. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa.

Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a concentração não linear de valproato ligado à proteína, o qual afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/ml para 18,5% em 130 mcg/ml. Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.

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

Mania: em estudos controlados com placebo em mania aguda, pacientes receberam doses que resultaram em resposta clínica com concentrações plasmáticas entre 50 e 125 mcg/ml.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DEPAKOTE® (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;
- Distúrbio do ciclo da ureia (DCU);
- Doença do sangue conhecida como porfiria.



DEPAKOTE® (divalproato de sódio) é contraindicado na profilaxia de crises de enxaqueca em mulheres grávidas e mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com DEPAKOTE® (divalproato de sódio).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização 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. 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 significante dos sintomas. Supervisão de pacientes de alto risco deve acompanhar a terapia medicamentosa inicial.

Há estudos “in vitro” que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV em certas condições experimentais. A 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.

Os pacientes com deficiência subjacente de carnitina-palmitoil transferase (CPT) tipo II devem ser advertidos do alto risco de rabdomílose durante o tratamento com valproato.

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 vômito. 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.

O divalproato 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.

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 refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o divalproato 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 divalproato 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, vômito 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-transcarbamidase. 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.

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilepticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilepticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilepticos 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 antiepileptico 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 antiepileptico 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 antiepilepticos 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 antiepilepticos 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.

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 $\geq 110 \text{ mcg/ml}$ (mulheres) ou $\geq 135 \text{ mcg/ml}$ (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 relatado 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. Hiperamonemias também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia. Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemias deve ser iniciada, e os pacientes devem ser submetidos a investigação para determinar as desordens do ciclo da ureia.

Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato deve ser considerada.

Hiperamonemias e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: a administração concomitante de topiramato e de ácido valproico foi associada com hiperamonemias, com ou sem encefalopatia, nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isoladamente. Os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemias incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemias. 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 hiperamonemias.

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

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 hiperamonemias. 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. 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. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a 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, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: foram raramente relatadas 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 hepatorrenal, 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 significante 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 epilépticas 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 significante, 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 induktores 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.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o divalproato de sódio não deve ser utilizado em crianças e adolescentes do sexo feminino, bem como em mulheres em idade fértil e gestantes a não ser que os tratamentos alternativos disponíveis sejam ineficazes ou não tolerados pelas pacientes, devido ao seu alto potencial teratogênico e o risco de transtornos no desenvolvimento de crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino. O risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento, na puberdade e em caráter de urgência quando a mulher em idade fértil tratada com divalproato de sódio planejar engravidar ou estiver grávida. Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos durante o tratamento e devem ser informadas dos riscos associados ao uso de ácido valproico durante a gestação. Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

Risco de gravidez relacionada a valproato: tanto o valproato como monoterapia quanto administrado à outras terapias está associado à uma gestação anormal. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepiléptica que inclui valproato está associada a um maior risco de más formações congênitas do que valproato monoterápico.

Más formações congênitas: dados derivados de meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstraram que 10,73% das crianças epilépticas do sexo feminino expostas a monoterapia com valproato durante a gravidez sofreram com más formações congênitas (95% CI: 8,16-13,29). Esse risco de más formações é maior que na população em geral, sendo para essa população o risco é de 2-3%. O risco é dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exista risco não pode ser estabelecida. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do radio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

Transtornos de desenvolvimento: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco parece ser dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exista risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Estudos em crianças em idade escolar, expostas ao valproato em ambiente intrauterino



demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios nos desenvolvimentos primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepilepticos.

Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao valproato de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo. Dados limitados sugerem que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino podem estar mais predispostas a desenvolver sintomas de transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil:

- Se a mulher tem planos de engravidar:
 - Durante a gestação, convulsões tônico-clônica maternas e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte da mãe e do feto.
 - A terapia com valproato deve ser reavaliada em mulheres que estejam planejando engravidar ou já grávidas,
- Se a mulher tem planos de engravidar ou já estiver grávida a terapia com valproato deve ser descontinuada.
 - Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

A terapia com valproato não deve ser descontinuada sem a reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista no tratamento de epilepsia ou mania.

Se, baseado em uma avaliação cuidadosa sobre os riscos e benefícios, for optado por manter o tratamento com valproato durante a gravidez, é recomendado que:

- Utilize a menor dose efetiva e divida a dose diária de valproato em diversas pequenas doses a serem administradas durante o dia. O uso da formulação de liberação prolongada deve ser preferível a outros tratamentos com o intuito de evitar altos picos de contrações plasmáticas.
- Suplementação de folato antes da gestação pode diminuir o risco de defeitos do tubo neural comuns a todas as gestações. No entanto, as evidências disponíveis não sugerem que o folato previne defeitos e más formações de nascença devido a exposição ao valproato.
- Realize um monitoramento pré-natal eficaz a fim de detectar possíveis ocorrências de defeitos do tubo neural ou outras más formações.

Profilaxia de crises de enxaqueca: o divalproato de sódio é contraindicado para profilaxia de crises de enxaqueca em mulheres grávidas ou em idade fértil que não estejam utilizando métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com valproato. Nesse caso, a terapia com valproato deve ser descontinuada. A terapia com valproato deve ser mantida somente após uma reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista no tratamento de epilepsia ou mania.

O médico deve garantir que a paciente tem as informações completas sobre os riscos bem como materiais relevantes, tais como um folheto de informações do paciente para apoiar a sua compreensão sobre os riscos.

O médico deve assegurar que a paciente:

- está ciente da natureza e da magnitude dos riscos da exposição do feto ao valproato durante a gestação, especialmente, dos riscos teratogênicos e de transtornos de desenvolvimento.
- está ciente da necessidade de uso de métodos contraceptivos durante o tratamento com valproato.
- está ciente da necessidade de revisões regulares do tratamento.
- está ciente de que deve informar ao médico sobre planos de engravidar ou caso exista a possibilidade de estar grávida.

Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

**Risco em neonatos:**

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. Afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem de plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.
- Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% a 10% dos níveis séricos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com valproato. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com divalproato de sódio deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Fertilidade: amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato.

A administração de valproato pode afetar a fertilidade em homens. Foram relatados casos que indicam que as disfunções relacionadas à fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

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.

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 sonolência com o uso do medicamento.

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 antiepilepticos. 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 microssomos 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 inductores 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 significante 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.

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.

inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir, ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

colestiramina: colestiramina podem levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

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, epoxidase 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 sadios (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato (500 mg duas vezes ao dia), resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há 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. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado 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 epilépticos.

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 sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.

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

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

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.

Os níveis séricos de ácido valproico podem aumentar caso haja uso concomitante entre fenitoína ou fenobarbital. Portanto, pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hiperamonemia.

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



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

topiramato e acetazolamida: administração concomitante do ácido valproico e do topiramato ou acetazolamida foi associada com hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonêmica. 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.

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.

quetiapina: a coadministração de valproato e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.

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: o ácido valproico pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.

rufinamida: o ácido valproico pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de ácido valproico. Deve-se monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

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 irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação paulatina da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Ingestão concomitante com outras substâncias: não ingerir DEPAKOTE® (divalproato de sódio) concomitantemente com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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 e organolépticas

DEPAKOTE® (divalproato de sódio) 250 mg apresenta-se como comprimidos da cor pêssego, ovalóides e odor característico.

DEPAKOTE® (divalproato de sódio) 500 mg apresenta-se como comprimidos de coloração pink, ovalóides e com odor característico.

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 divalproato de sódio são para uso oral e devem ser engolidos inteiros. Os comprimidos não devem ser mastigados nem triturados.

Transtorno Afetivo Bipolar

Mania: a dosagem inicial recomendada é de 750 mg diariamente, em doses divididas. A dose deve ser aumentada tão rápido quanto possível para se atingir a dose terapêutica mais baixa que produza o efeito clínico desejado ou a faixa de concentração plasmática desejada. Em estudos clínicos de mania aguda controlados com placebo, os pacientes receberam doses para proporcionar uma resposta clínica com concentração plasmática entre 50 e 125 mcg/ml. Concentrações plasmáticas máximas foram geralmente atingidas em 14 dias. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Não há evidências clínicas disponíveis a partir de estudos controlados para orientar o médico no tratamento de duração mais prolongada de um paciente que apresenta melhora durante o tratamento de um episódio agudo de mania, com o divalproato de sódio. Enquanto geralmente se aceita que o tratamento farmacológico após resposta aguda na mania seja desejável tanto para a manutenção da resposta inicial quanto para a prevenção de um novo episódio de mania, não foram obtidos dados sistematicamente para dar suporte aos benefícios do divalproato de sódio em tal tratamento a longo prazo. Embora não existam dados de eficácia antimania específicos para tratamento a longo prazo com divalproato de sódio, a sua segurança em uso prolongado está suportada por dados a partir de revisão de registros de aproximadamente 360 pacientes tratados com divalproato de sódio por mais de 3 semanas.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: a terapia com divalproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de mania. O tratamento somente deve ser iniciado se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes e o risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento. Preferencialmente, o divalproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível o uso da formulação de liberação prolongada deve ser preferível com o intuito de evitar altos picos de contrações plasmáticas. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

Epilepsia

DEPAKOTE® (divalproato de sódio) é indicado como monoterapia ou terapia adjuvante em crises parciais complexas em adultos e crianças acima dos 10 anos de idade e em crises simples e complexas de ausência em adultos e adolescentes. Como a dosagem de divalproato de sódio é titulada de forma ascendente, 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 estudado sistematicamente como tratamento inicial. A probabilidade de trombocitopenia aumenta significativamente para uma concentração plasmática de valproato acima de 110 mcg/ml em mulheres e 135 mcg/ml em homens. O benefício da melhora do controle de crises com doses maiores deve ser avaliado em relação à possibilidade de uma maior incidência de reações adversas.

Conversão para monoterapia: Em casos de medicamentos antiepilepticos de uso concomitante com divalproato de sódio, as dosagens desses podem ser reduzidas aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada no começo do tratamento com divalproato de sódio ou retardada por uma a duas semanas em casos onde existe a preocupação de ocorrência de crises com a redução. A velocidade e duração desta redução dos medicamentos antiepilepticos concomitantes pode ser muito variável e os pacientes devem ser estritamente monitorados durante este período com relação a aumento da frequência das convulsões.

Tratamento adjuvante: Se a dose diária exceder a 250 mg, ela deverá ser fracionada.

Uma vez que o valproato pode interagir tanto com medicamentos antiepilepticos como com outros medicamentos, recomenda-se a determinação periódica da concentração plasmática dos medicamentos concomitantes, durante a fase inicial do tratamento.

Crises de ausência simples e complexa: a dose inicial 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 convulsões ou que os efeitos colaterais impeçam aumento adicional da dose. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose diária exceder a 250 mg, ela deverá ser fracionada.

Não foi estabelecida uma boa correlação entre dose diária, concentração sérica e efeito terapêutico; no entanto, concentrações séricas terapêuticas para a maioria dos pacientes com epilepsia têm variado entre 50 a 100 mcg/ml. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações maiores ou menores.

Como a dosagem de divalproato de sódio é titulada de forma crescente, as concentrações sanguíneas de fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas.

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

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: a terapia com divalproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia. O tratamento somente deve ser iniciado se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes e o risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento. Preferencialmente, o divalproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível o uso da formulação de liberação prolongada deve ser preferível com o intuito de evitar altos picos de concentrações plasmáticas. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepilepticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epiléptico, seguido de má oxigenação cerebral e risco à vida. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

Profilaxia da Migrânea

A dose inicial recomendada é de 250 mg duas vezes ao dia. Alguns pacientes podem se beneficiar com doses de até 1000 mg/dia. Não existem evidências de que doses maiores conduzam a maior eficácia.

A terapia com divalproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de enxaqueca. O tratamento somente deve ser iniciado se outros tratamentos



alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelos pacientes e o risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento.

Populações especiais

Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração do valproato não ligado e, possivelmente, a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes.

A dosagem deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos.

Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou fluidos e em pacientes com sonolência excessiva. A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica.

O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser pesado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Transtorno Afetivo Bipolar (TAB)

A incidência dos eventos decorrentes do tratamento foi baseada nos dados combinados a partir de dois estudos de divalproato de sódio controlados com placebo, em mania associada a transtorno bipolar. Os eventos adversos foram usualmente leves ou moderados na intensidade, porém algumas vezes foram graves o suficiente para o tratamento ser interrompido.

Nos estudos clínicos, os índices de interrupções prematuras devido à intolerância não foram estatisticamente diferentes entre placebo, divalproato de sódio e carbonato de lítio. Um total de 4%, 8% e 11% dos pacientes, respectivamente, descontinuaram o tratamento devido à intolerância em terapia com placebo, divalproato de sódio e carbonato de lítio.

A Tabela 5 resume os eventos adversos reportados por pacientes nos estudos em que a taxa de incidência no grupo tratado com divalproato de sódio foi maior do que 5% e maior do que no grupo placebo, ou em que a incidência no grupo tratado com divalproato foi estatisticamente maior do que no grupo placebo.

Vômito foi o único evento relatado como apresentando incidência significativamente maior ($p \leq 0,05$) em pacientes tratados com divalproato em comparação com o placebo.

Tabela 5

Eventos adversos reportados por mais de 5% dos pacientes tratados com divalproato de sódio em estudos controlados por placebo em mania aguda¹

Evento adverso	divalproato de sódio (n=89)	placebo (n=97)
Náusea	22%	15%
Sonolência	19%	12%
Tontura	12%	4%
Vômito	12%	3%
Lesões Acidentais	11%	5%
Astenia	10%	7%
Dor abdominal	9%	8%
Dispepsia	9%	8%
Erupções cutâneas	6%	3%



¹ Os eventos adversos que ocorreram em igual ou maior incidência no placebo do que no tratamento com divalproato de sódio são: dor nas costas, cefaleia, dor inespecífica, constipação, diarreia, tremor e faringite.

Os eventos adversos a seguir foram reportados por mais de 1% mas não mais que 5% dos 89 pacientes tratados com divalproato de sódio em estudos clínicos controlados:

Gerais: dor torácica, calafrios, calafrios e febre, cistos, febre, infecção, dor e rigidez no pescoço.

Cardiovasculares: hipertensão, hipotensão, palpitações, hipotensão postural, taquicardia e vasodilatação.

Gastrointestinais: anorexia, incontinência fecal, flatulência, gastroenterite, glossite e abscesso periodontal.

Hematológicas: equimoses.

Metabólicas/ Nutricionais: edema e edema periférico.

Musculoesqueléticas: artralgia, artrose, cãibras nas pernas e contrações musculares.

Neurológicas/Psiquiátricas: sonhos anormais, marcha anormal, agitação, confusão, ataxia, reação catatônica, depressão, diplopia, disartria, alucinações, hipertonia, hipocinesia, insônia, parestesia, reflexos aumentados, discinesia tardia, anormalidades de pensamentos e vertigens.

Respiratórias: dispneia e rinite.

Dermatológicas: alopecia, lupus eritematoso discóide, pele seca, furunculose, erupção maculopapular e seborreia.

Sensoriais: ambliopia, conjuntivite, surdez, olhos ressecados, dor nos olhos, otalgia e zumbidos.

Urogenitais: dismenorreia, disúria e incontinência urinária.

Epilepsia

Crises Parciais Complexas (CPC)

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 antiepilepticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os eventos adversos são associados ao divalproato de sódio somente ou à combinação deste com outros medicamentos antiepilepticos.

Na Tabela 6 são apresentadas as reações adversas relatadas por ≥ 5% dos pacientes tratados com divalproato de sódio como terapia adjuvante para crises parciais complexas, com incidência maior do que no grupo placebo.

Tabela 6
Eventos adversos reportados por ≥ 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 7 lista os eventos adversos ocorridos durante o tratamento emergencial reportados por \geq 5% dos pacientes que ingeriram altas doses de divalproato de sódio, e para aqueles eventos adversos que ocorreram em maior proporção do que no grupo de baixa dose, em um estudo controlado de divalproato de sódio como monoterapia para crises parciais complexas.

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

Tabela 7

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 ≥ 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 do que 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 abcesso periodontal.

Hematológicas: petequia.

Metabólicas/Nutricionais: AST e ALT aumentadas.

Musculoesqueléticas: mialgia, contração muscular, artralgia, cãibra 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.

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:

Gastrointestinais: os efeitos colaterais mais frequentemente relatados no início do tratamento são náusea, vômito e indigestão. São efeitos usualmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarreia, dor abdominal e constipação e distúrbios gengivais (principalmente hiperplasia gengival) foram relatados. Tanto anorexia com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de peso também foram relatados. A administração de comprimidos revestidos de divalproato de sódio, de liberação entérica, pode resultar na redução dos eventos adversos gastrointestinais em alguns pacientes.



Obesidade foi relatada em raros casos durante a experiência pós-comercialização.

Neurológicas: foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento apenas com valproato de sódio; porém, esses são mais frequentes em pacientes recebendo terapias combinadas. A sedação geralmente diminui com a redução de outros medicamentos antiepilépticos administrados concomitantemente. Tremores (podem ser dose-relacionados), alucinações, ataxia, cefaleia, nistagmo, diplopia, asterixis, escotomas, disartria, tontura, confusão, hipoestesia, vertigem, incoordenação motora, comprometimento da memória, desordem cognitiva e parkinsonismo foram relatados com o uso do valproato. Raros casos de coma ocorreram em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital. Em raros casos, encefalopatia, com ou sem febre desenvolveu-se logo após a introdução da monoterapia com valproato, sem evidência de disfunção hepática ou níveis plasmáticos altos inadequados. Embora a recuperação tenha sido descrita após a suspensão do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamonêmica, particularmente em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia subjacente.

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. Foram observados prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. Mais formações congênitas e transtornos de desenvolvimento também foram relatadas.

Dermatológicas: perda temporária de cabelos, distúrbios relacionados aos cabelos (como alterações de cor, anormalidades na textura e no crescimento dos cabelos), erupções cutâneas, fotossensibilidade, prurido generalizado, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Casos raros de necrólise epidérmica tóxica foram relatados, incluindo um caso fatal num lactente de seis meses de idade recebendo valproato e vários outros medicamentos concomitantes. Um caso adicional de necrólise epidérmica tóxica resultante em óbito foi relatado num paciente com 35 anos de idade com AIDS, recebendo vários medicamentos concomitantes e com histórico de múltiplas reações cutâneas a medicamento.

Reações cutâneas sérias foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato.

Alterações das unhas e leito ungueal foram relatadas durante a experiência pós-comercialização.

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

Musculoesqueléticas: 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, que podem ser evidenciadas por alteração do tempo de sangramento, petéquias, hematomas, epistaxe e hemorragia. Linfocitose relativa, macrocitose, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, supressão da medula óssea, pancitopenia, anemia aplástica, 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. Ocionalmente, 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.

Endócrinas: menstruação irregular, amenorreia secundária, aumento das mamas, galactorreia e tumefação da glândula parótida.

Hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, padrão masculino de alopecia, e/ou aumento no nível de andrógenos). Testes anormais da função da tireoide, incluindo hipotireoidismo. Existem raros relatos espontâneos de doença do ovário policístico. A relação causa e efeito não foi estabelecida.

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

Metabólicas: hiperamonemia, hiponatremia e secreção de HAD alterada. Existem raros relatos de síndrome de Fanconi ocorrendo principalmente em crianças. Diminuição das concentrações de



carnitina também foi observada, embora a relevância clínica deste achado seja desconhecida. Hiperglicinemia (elevada concentração plasmática de glicina) foi associada à evolução fatal em um paciente com hiperglicinemia não cetótica preexistente.

Urogenitais: enurese, insuficiência renal, nefrite tubulo-intersticial e infecção do trato urinário.

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

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

Respiratórias, torácicas e mediastinais: Efusão pleural.

Outras: reação alérgica, anafilaxia, edema de extremidades, lupus eritematoso, rabdomiólise, deficiência de biotina/biotinidase, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, otite média, bradicardia, vasculite cutânea, febre e hipotermia.

Migrânea

Em dois estudos clínicos de longa duração, controlados por placebo, o divalproato de sódio foi bem tolerado, com a maioria dos eventos adversos considerados como leves ou moderados. Dos 202 pacientes expostos ao divalproato nos estudos controlados com placebo, 17% interrompeu o tratamento por causa de intolerância. Isto é comparável ao índice de 5% no grupo de 81 pacientes tratados com placebo. Os eventos adversos relatados como sendo a razão principal para interrupção do tratamento com divalproato de sódio, de $\geq 1\%$ dos 248 pacientes foram: alopecia (6%), náusea ou vômito (5%), ganho de peso (2%), tremor (2%), sonolência (1%), elevação de transaminases (ASTe/ou ALT) (1%) e depressão (1%).

A Tabela 8 inclui os eventos adversos que tiveram incidência acima de 5% ou significantemente maior do que o 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.



Os eventos adversos a seguir relatados tiveram uma incidência maior que 1%, porém menor que 5%, entre os 202 pacientes expostos ao divalproato em estudos clínicos 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: cãibras 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.

Notificação de suspeitas de reações adversas

Notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos a todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da vigilância sanitária.

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

Doses de valproato acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Foram relatadas fatalidades, entretanto os pacientes se recuperaram a partir de níveis plasmáticos de divalproato de sódio tão altos quanto 2,120 mcg/ml.

A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKOTE® podem resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.

Em situações de doses muito elevadas, a fração do medicamento não ligado a proteína é alta e hemodiálise ou hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção do medicamento.

O benefício da lavagem gástrica ou êmese varia conforme o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário.

O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o SNC. Entretanto, como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato, 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

Fabricado por: Abbott Laboratories Argentina S.A.
Buenos Aires - Argentina

Embalado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda

Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905

Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126

Rio de Janeiro – RJ

OU

Fabricado por: Abbott Laboratories Argentina S.A.
Buenos Aires - Argentina

Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro – RJ
Indústria Brasileira

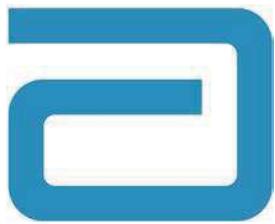
Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16
(BU09)

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 08/05/2015.





MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SÁUDE

Depakote® ER
(divalproato de sódio)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Comprimidos revestidos de liberação prolongada
250mg e 500mg



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.

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.

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 agudos de mania ou episódios mistos associados com transtornos afetivos bipolares, com ou sem características psicóticas.

Um episódio de mania é um período distinto de humor anormalmente e persistentemente elevado, expansivo ou irritável. Os sintomas típicos de mania incluem taquialia, 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 eficácia do divalproato de sódio de liberação prolongada foi baseada parcialmente em estudos de divalproato de sódio de liberação lenta para essa indicação e foi estabelecida em estudos de três semanas com pacientes que se enquadravam nos critérios da DSM-IV TR para transtorno afetivo bipolar I, tipo mania ou tipo misto, que foram hospitalizados com diagnóstico de mania aguda.

A eficácia de divalproato de sódio de liberação prolongada 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 adultos e crianças acima de 10 anos com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.



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 epilépticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

Profilaxia da Migrânea (Enxaqueca): DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) é destinado na profilaxia de enxaquecas em adultos. Não existe evidência de que o divalproato de sódio de liberação prolongada seja útil no tratamento agudo da enxaqueca. Uma vez que o ácido valproico pode ser perigoso para o feto, divalproato de sódio de liberação prolongada não deve ser considerado para mulheres em idade fértil 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 de liberação prolongada 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 de liberação prolongada 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 de liberação prolongada foi estatisticamente superior ao placebo na redução da pontuação total de MRS.

Epilepsia

Crises Parciais Complexas (CPC)

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 antiepilepticas 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 melhoria 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 melhoria para os pacientes que usaram placebo.

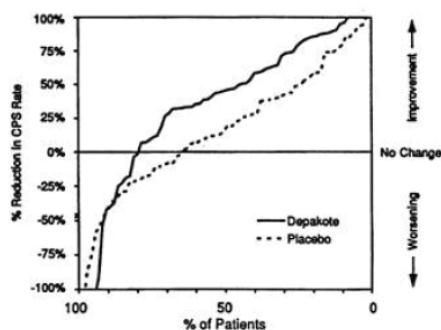


Figura 1

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepileptica. 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 antiepilepticos (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 antiepileptica 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 significantemente 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.

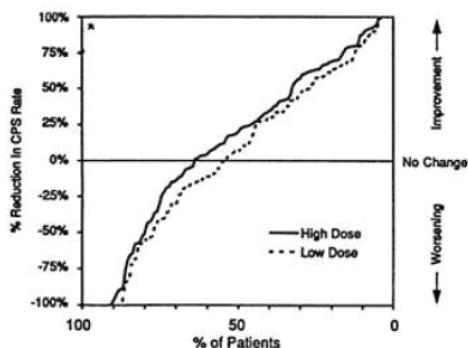


Figura 2

Migrânea

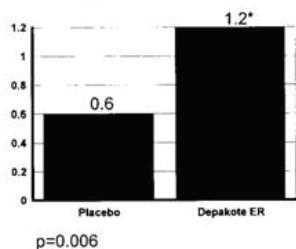
Os resultados de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, demonstraram a eficácia do divalproato de sódio comprimidos revestidos na profilaxia da enxaqueca. Deste estudo, participaram pacientes com histórico de crises de enxaqueca, com ou sem aura que ocorreram duas 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 significante (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 gastrintestinal. 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 ($C_{\text{máx}}$) de valproato em média 4 a 17 horas após a ingestão de comprimidos de divalproato de sódio de liberação prolongada. Após múltiplas doses de divalproato de sódio de liberação prolongada, a concentração plasmática de valproato era 10 a 20% menor que a resultante da administração de divalproato de sódio administrado duas, três ou quatro vezes ao dia.

Conversão do divalproato de sódio para o divalproato de sódio de liberação prolongada: quando o divalproato de sódio de liberação prolongada é administrado em doses de 8 a 20% maior do que a dose total diária de divalproato de sódio, as duas formulações são bioequivalentes. Em dois estudos randomizados 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 $C_{\text{máx}}$ foi menor, e a C_{min} 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	divalproato de sódio ER vs.	Biodisponibilidade relativa
--------------	-----------------------------	-----------------------------



estudo	divalproato de sódio	ASC ₂₄	C _{máx}	C _{mín}
Voluntários saudáveis (n=35)	1000 & 1500 mg divalproato de sódio ER vs. 875 & 1250 mg divalproato de sódio	1,059	0,882	1,173
Pacientes com epilepsia e uso concomitante de drogas antiepilépticas induutoras de enzimas (n=64).	1000 & 5000 mg divalproato de sódio ER vs. 875 & 4250 mg divalproato de sódio	1,008	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:

Ligaçao às proteínas: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/ml para 18,5% com concentração de 130 mcg/ml. A ligação protéica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros fármacos (ex: ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar certas ligações protéicas de fármacos (ex: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida).

Distribuição no SNC: as concentrações de valproato no líquor 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.

Gênero: não há diferenças no clearance da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal entre 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 Contraindicações 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). Consequentemente, 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. Então, o monitoramento 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.

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;
- Distúrbio do ciclo da ureia (DCU);
- Doença do sangue conhecida como porfiria.

DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio) é contraindicado na profilaxia de crises de enxaqueca em mulheres grávidas e mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com DEPAKOTE® ER (divalproato de sódio).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização 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. 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.

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.

Os pacientes com deficiência subjacente de carnitina-palmitoil transferase (CPT) tipo II devem ser advertidos do alto risco de rabdomílose durante o tratamento com valproato.

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 vômito. 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.

O divalproato 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.

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 refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o divalproato 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 divalproato 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, vômito 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 cílicos 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.

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilepticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilepticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilepticos 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 antiepileptico 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 de divalproato de sódio ou qualquer outro antiepileptico 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 antiepilepticos 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 antiepilepticos 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.

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 $\geq 110 \text{ mcg/ml}$ (mulheres) ou $\geq 135 \text{ mcg/ml}$ (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 – Hepatoxicidade”.

Hiperamonemias: foi relatado hiperamonemias 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. Hiperamonemias também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia. Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemias deve ser iniciada, e os pacientes devem ser submetidos a investigação para determinar as desordens do ciclo da ureia.

Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato deve ser considerada.

Hiperamonemias e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: a administração concomitante de topiramato e de ácido valproico foi associada com hiperamonemias, com ou sem encefalopatia, nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isoladamente. Os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemias incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemias. 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 hiperamonemias.

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

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 hiperamonemias. 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. 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, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: foram raramente relatadas 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 significante 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 epilépticas 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 significante, 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.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o divalproato de sódio não deve ser utilizado em crianças e adolescentes do sexo feminino, bem como em mulheres em idade fértil e gestantes a não ser que os tratamentos alternativos disponíveis sejam ineficazes ou não tolerados pelas pacientes, devido ao seu alto potencial teratogênico e o risco de transtornos no desenvolvimento de crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino. O risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento, na puberdade e em caráter de urgência quando a mulher em idade fértil tratada com divalproato de sódio planejar engravidar ou estiver grávida. Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos durante o tratamento e devem ser informadas dos riscos associados ao uso de ácido valproico durante a gestação. Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

Risco de gravidez relacionada a valproato: tanto o valproato como monoterapia quanto administrado à outras terapias está associado à uma gestação anormal. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepiléptica que inclui valproato está associada a um maior risco de más formações congênitas do que valproato monoterápico.

Más formações congênitas: dados derivados de meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstraram que 10,73% das crianças epilépticas do sexo feminino expostas a monoterapia com valproato durante a gravidez sofreram com más formações congênitas (95% CI: 8,16-13,29). Esse risco de más formações é maior que na população em geral, sendo para essa população o risco é de 2-3%. O risco é dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exista risco não pode ser estabelecida. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do radio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

Transtornos de desenvolvimento: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco parece ser dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exista



risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Estudos em crianças em idade escolar, expostas ao valproato em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios nos desenvolvimentos primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memórias. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepilepticos.

Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao valproato de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo. Dados limitados sugerem que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino podem estar mais predispostas a desenvolver sintomas de transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil:

- Se a mulher tem planos de engravidar:
 - Durante a gestação, convulsões tônico-clônica maternas e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte da mãe e do feto.
 - A terapia com valproato deve ser reavaliada em mulheres que estejam planejando engravidar ou já grávidas,
- Se a mulher tem planos de engravidar ou já estiver grávida a terapia com valproato deve ser descontinuada.
 - Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

A terapia com valproato não deve ser descontinuada sem a reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista no tratamento de epilepsia ou mania.

Se, baseado em uma avaliação cuidadosa sobre os riscos e benefícios, for optado por manter o tratamento com valproato durante a gravidez, é recomendado que:

- Utilize a menor dose efetiva e divida a dose diária de valproato em diversas pequenas doses a serem administradas durante o dia. O uso da formulação de liberação prolongada deve ser preferível a outros tratamentos com o intuito de evitar altos picos de contrações plasmáticas.
- Suplementação de folato antes da gestação pode diminuir o risco de defeitos do tubo neural comuns a todas as gestações. No entanto, as evidências disponíveis não sugerem que o folato previne defeitos e más formações de nascença devido a exposição ao valproato.
- Realize um monitoramento pré-natal eficaz a fim de detectar possíveis ocorrências de defeitos do tubo neural ou outras más formações.

Profilaxia de crises de enxaqueca: o divalproato de sódio é contraindicado para profilaxia de crises de enxaqueca em mulheres grávidas ou em idade fértil que não estejam utilizando métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com valproato. Nesse caso, a terapia com valproato deve ser descontinuada. A terapia com valproato deve ser mantida somente após uma reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista no tratamento de epilepsia ou mania.

O médico deve garantir que a paciente tem as informações completas sobre os riscos bem como materiais relevantes, tais como um folheto de informações do paciente para apoiar a sua compreensão sobre os riscos.

O médico deve assegurar que a paciente:

- está ciente da natureza e da magnitude dos riscos da exposição do feto ao valproato durante a gestação, especialmente, dos riscos teratogênicos e de transtornos de desenvolvimento.
- está ciente da necessidade de uso de métodos contraceptivos durante o tratamento com valproato.
- está ciente da necessidade de revisões regulares do tratamento.



- está ciente de que deve informar ao médico sobre planos de engravidar ou caso exista a possibilidade de estar grávida.
- Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

Risco em neonatos:

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. Afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os inibidores enzimáticos. A contagem de plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.
- Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação, hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães que utilizaram valproato no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% a 10% dos níveis séricos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com valproato. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com divalproato de sódio deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Fertilidade: amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato.

A administração de valproato pode afetar a fertilidade em homens. Foram relatados casos que indicam que as disfunções relacionadas à fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

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 do medicamento.

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 antiepilepticos. 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 microsomas 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 inductores 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 significante 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.

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.

inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir, ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

colestiramina: colestiramina podem levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

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, epoxidase 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 sadios (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato (500 mg duas vezes ao dia), resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há 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. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado 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 epilépticos.

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 sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.

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

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

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.

Os níveis séricos de ácido valproico podem aumentar caso haja uso concomitante entre fenitoína ou fenobarbital. Portanto, pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hiperamonemia.

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

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

topiramato e acetazolamida: administração concomitante do ácido valproico e do topiramato ou acetazolamida foi associada com hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonêmica. 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.

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.

quetiapina: a coadministração de valproato e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.

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: o ácido valproico pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.

rufinamida: o ácido valproico pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de ácido valproico. Deve-se monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

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 gastrintestinal: pacientes que apresentam história de irritação gastrintestinal 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 nem 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.

Conversão para monoterapia: Em caso de uso concomitante de medicamentos antiepilépticos, as dosagens desses podem ser reduzidas em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta



redução pode ser iniciada no começo do tratamento com divalproato de sódio ou atrasada por uma a duas semanas em casos em que exista a preocupação de ocorrência de crises com a redução. A velocidade e duração desta redução do medicamento antiepileptico 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.

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.

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

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: a terapia com divalproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de mania. O tratamento somente deve ser iniciado se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes e o risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento. Preferencialmente, o divalproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível o uso da formulação de liberação prolongada deve ser preferível com o intuito de evitar altos picos de contrações plasmáticas. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

Profilaxia da 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.

A terapia com divalproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de enxaqueca. O tratamento somente deve ser iniciado se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelos pacientes e o risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento.

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).

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.

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 lembrem, 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 accidentais	6%	5%
Astenia	6%	5%
Faringite	6%	5%

¹ o 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

Crises Parciais Complexas (CPC): 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 antiepilepticos, 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 ≥ 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 ≥ 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 embacada	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 antiepilepticos, 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 embargada	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 abcesso periodontal.

Hematológicas: petequia.

Metabólicas/Nutricionais: AST e ALT aumentadas.

Musculoesqueléticas: mialgia, contração muscular, artralgia, cãibra 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.

Profilaxia da 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 adverso 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 accidental 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 gravidez. 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.

Cardiovasculares: vasodilatação.

Gastrointestinais: constipação, flatulência, boca seca e estomatite.

Hematológicas: equimoses.

Metabólicas/Nutricionais: edema periférico.

Musculoesqueléticas: cãibras nas pernas.



Neurológicas/Psiquiátricas: sonhos anormais, confusão, parestesia, alterações da fala, anormalidades de pensamentos.

Respiratórias: dispneia, sinusite.

Dermatológicas: prurido.

Urogenitais: metrorragia.

Outras populações de pacientes

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 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 petequia;

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, habilidade 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.

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 antiepilepticos, 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 e distúrbios gengivais (principalmente hiperplasia gengival) 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.

Obesidade foi relatada em raros casos durante a experiência pós-comercialização.

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.



Houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que dissociam-se em fórmula 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 intrauterino. Mais formações congênitas e transtornos de desenvolvimento também foram relatadas.

Dermatológicas: queda de cabelos transitória, distúrbios relacionados aos cabelos (como alterações de cor, anormalidades na textura e no crescimento dos cabelos), 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 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.

Alterações das unhas e leito ungueal foram relatadas durante a experiência pós-comercialização.

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

Musculoesqueléticas: 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 podem ser evidenciadas por tempo de sangramento alterado, petéquia, 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 aplástica, 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.

Endócrinas: menstruações irregulares, amenorreia secundária, aumento de mamas, galactorreia e engorgitamento da glândula parótida.

Hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, padrão masculino de alopecia, e/ou aumento no nível de andrógenos).

Testes de função tireoidiana anormais foram observados, incluindo hipotireoidismo. 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.

Metabólicas: hiperammonemia, 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.

Genitourinárias: enurese, insuficiência renal, nefrite tubulo-intersticial 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, rabdomiólise, deficiência de biotina/biotinidase, dor óssea, tosse intensificada, pneumonia, otite média, bradicardia, vasculite cutânea, febre e hipotermia.

Notificação de suspeitas de reações adversas



Notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos a todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da vigilância sanitária.

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, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Foram relatadas fatalidades, entretanto, os pacientes se recuperaram de níveis plasmáticos de valproato de sódio tão altos quanto 2120 mcg/ml.

A presença de teor de sódio na formulação de DEPAKOTE® ER pode resultar em hipernatremia quando administrada em dose acima do recomendado.

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 antiepilepticos 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

Fabricado 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

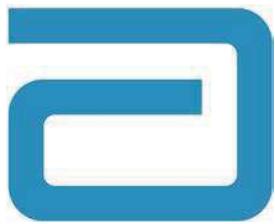
(BU 10)

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 08/05/2015 .





MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SÁUDE

**Depakote® Sprinkle
(divalproato de sódio)**

**Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Cápsulas
125mg**

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

Depakote Sprinkle® (divalproato de sódio) cápsulas de 125 mg: embalagem com 10, 30 ou 60 cápsulas.

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

Cada cápsula contém:

divalproato de sódio (equivalente a 125 mg de ácido valproico)....134,50 mg.
excipientes: sílica gel, etilcelulose, citrato de trietila e estearato de magnésio.

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

Epilepsia: DEPAKOTE® SPRINKLE (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® SPRINKLE 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 epilépticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Epilepsia****Crises Parciais Complexas (CPC)**

Os estudos descritos neste item foram conduzidos com divalproato de sódio oral.

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 antiepilepticas 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 ADD-ON	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 no nível $p \leq 0,05$.

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 melhoria 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 melhoria para os pacientes que usaram placebo.

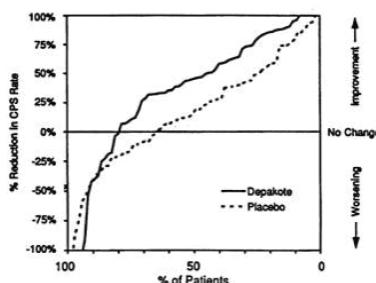


Figura 1

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepileptica. 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 antiepilepticos (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 antiepileptica 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. 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 no nível $p \leq 0,05$.

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 significantemente 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.

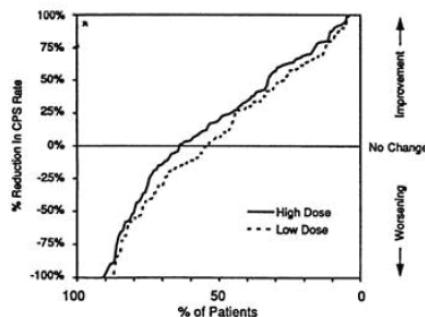


Figura 2

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

O divalproato de sódio é uma coordenação estável de valproato de sódio e ácido valproico em uma relação molar de 1:1 e formado durante a neutralização parcial do ácido valproico com 0,5 equivalente 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/biodisponibilidade: doses orais equivalentes dos produtos DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) e DEPAKENE® cápsulas (ácido valproico) liberam quantidades equivalentes de íon valproato sistemicamente. Embora a taxa de absorção do íon valproato possa variar de acordo com a formulação administrada (líquida, sólida ou SPRINKLE), condições de uso (isto é, jejum ou pós-prandial) e métodos de administração (o conteúdo da cápsula pode ser misturado nos alimentos ou a cápsula pode ser ingerida intacta), estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado no uso crônico no tratamento da epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos de valproato no $T_{máx}$ e $C_{máx}$ sejam importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de dose única, o efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido (aumento em $T_{máx}$ de 4 para 8 horas) do que na absorção de cápsulas SPRINKLE (aumento em $T_{máx}$ de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção no trato gastrointestinal e a flutuação das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose e forma farmacêutica, é improvável que a eficácia do valproato como anticonvulsivante de uso crônico seja afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos de epilepsia utilizando primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da crise e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não tem consequências conhecidas do ponto de vista clínico. A coadministração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formas farmacêuticas de divalproato de sódio e ácido valproico, provavelmente, não causam



problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia. No entanto, algumas mudanças na dosagem, adição ou descontinuação de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização tanto das condições clínicas como das concentrações de valproato plasmático.

Distribuição:

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

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

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

Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretado na urina. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m² e 11 L/1,73 m², respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m² e 92 L/1,73 m², respectivamente. A meia-vida para a monoterapia com valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg.

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

Populações especiais

Neonatos: crianças nos dois primeiros meses de vida tem uma marcada diminuição na capacidade de eliminação de valproato, quando comparadas com crianças mais velhas e adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Em um estudo, a meia-vida plasmática em crianças abaixo de 10 dias, variou de 10 a 67 horas, enquanto que em crianças com idade acima de dois meses, a variação foi de 7 a 13 horas.

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

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



Gênero: não há diferenças no clearance da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal entre 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. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida do valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas ao decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 para 2,6 vezes). As concentrações totais, quando monitorizadas, podem apresentar valores incorretos, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.

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

Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é que o valproato não apresenta uma ligação a proteínas plasmáticas linear, afetando a depuração do fármaco. Então, o monitoramento do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/ml para 18,5% em 130 mcg/ml. Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

DEPAKOTE® SPRINKLE (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;
- Distúrbio do ciclo da ureia (DCU);
- Doença do sangue conhecida como porfiria.

DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) é contraindicado na profilaxia de crises de enxaqueca em mulheres grávidas e mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização 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. 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.

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.

Os pacientes com deficiência subjacente de carnitina-palmitoil transferase (CPT) tipo II devem ser advertidos do alto risco de rabdomiólise durante o tratamento com valproato.

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 vômito. 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.



O divalproato de sódio é contraindicado em pacientes com conhecida desordem da mitocôndria causada 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.

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 refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migraña 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 divalproato 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 divalproato 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, vômito 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.

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilepticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilepticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilepticos 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 antiepileptico 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 antiepileptico 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 antiepilepticos 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 antiepilepticos 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.

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 $\geq 110 \text{ mcg/ml}$ (mulheres) ou $\geq 135 \text{ mcg/ml}$ (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 relatado 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. 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.

Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato deve ser considerada.

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: a administração concomitante de topiramato e de ácido valproico foi associada com hiperamonemia, com ou sem encefalopatia, 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 vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemia. 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.

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. 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, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: foram raramente relatadas 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 significante 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 epilépticas 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 espermatozoogênese 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 significante, 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 induidores 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.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o divalproato de sódio não deve ser utilizado em crianças e adolescentes do sexo feminino, bem como em mulheres em idade fértil e gestantes a não ser que os tratamentos alternativos disponíveis sejam ineficazes ou não tolerados pelas pacientes, devido ao seu alto potencial teratogênico e o risco de transtornos no desenvolvimento de crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino. O risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento, na puberdade e em caráter de urgência quando a mulher em idade fértil tratada com divalproato de sódio planejar engravidar ou estiver grávida. Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos durante o tratamento e devem ser informadas dos riscos associados ao uso de ácido valproico durante a gestação. Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

Risco de gravidez relacionada a valproato: tanto o valproato como monoterapia quanto administrado à outras terapias está associado à uma gestação anormal. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepileptica que inclui valproato está associada a um maior risco de más formações congênitas do que valproato monoterápico.

Más formações congênitas: dados derivados de meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstraram que 10,73% das crianças epilépticas do sexo feminino expostas a monoterapia com valproato durante a gravidez sofreram com más formações congênitas (95% CI: 8,16-13,29). Esse risco de más formações é maior que na população em geral, sendo para essa população o risco é de 2-3%. O risco é dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exista risco não pode ser estabelecida. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do radio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

Transtornos de desenvolvimento: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco parece ser dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exista risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Estudos em crianças em idade escolar, expostas ao valproato em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios nos desenvolvimentos primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memórias. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepilepticos.

Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao valproato de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo. Dados limitados sugerem que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino podem estar mais predispostas a desenvolver sintomas de transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).

**Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil:**

- Se a mulher tem planos de engravidar:
 - Durante a gestação, convulsões tônico-clônica maternas e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte da mãe e do feto.
 - A terapia com valproato deve ser reavaliada em mulheres que estejam planejando engravidar ou já grávidas,
- Se a mulher tem planos de engravidar ou já estiver grávida a terapia com valproato deve ser descontinuada.
 - Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

A terapia com valproato não deve ser descontinuada sem a reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista no tratamento de epilepsia ou mania.

Se, baseado em uma avaliação cuidadosa sobre os riscos e benefícios, for optado por manter o tratamento com valproato durante a gravidez, é recomendado que:

- Utilize a menor dose efetiva e divida a dose diária de valproato em diversas pequenas doses a serem administradas durante o dia. O uso da formulação de liberação prolongada deve ser preferível a outros tratamentos com o intuito de evitar altos picos de contrações plasmáticas.
- Suplementação de folato antes da gestação pode diminuir o risco de defeitos do tubo neural comuns a todas as gestações. No entanto, as evidências disponíveis não sugerem que o folato previne defeitos e más formações de nascença devido a exposição ao valproato.
- Realize um monitoramento pré-natal eficaz a fim de detectar possíveis ocorrências de defeitos do tubo neural ou outras más formações.

Profilaxia de crises de enxaqueca: o divalproato de sódio é contraindicado para profilaxia de crises de enxaqueca em mulheres grávidas ou em idade fértil que não estejam utilizando métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com valproato. Nesse caso, a terapia com valproato deve ser descontinuada. A terapia com valproato deve ser mantida somente após uma reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista no tratamento de epilepsia ou mania.

O médico deve garantir que a paciente tem as informações completas sobre os riscos bem como materiais relevantes, tais como um folheto de informações do paciente para apoiar a sua compreensão sobre os riscos.

O médico deve assegurar que a paciente:

- está ciente da natureza e da magnitude dos riscos da exposição do feto ao valproato durante a gestação, especialmente, dos riscos teratogênicos e de transtornos de desenvolvimento.
- está ciente da necessidade de uso de métodos contraceptivos durante o tratamento com valproato.
- está ciente da necessidade de revisões regulares do tratamento.
- está ciente de que deve informar ao médico sobre planos de engravidar ou caso exista a possibilidade de estar grávida.

Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

Risco em neonatos:

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. Afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem de plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.
- Casos de hipoglicemias foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez.



- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães que utilizaram valproato no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% a 10% dos níveis séricos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com valproato. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com divalproato de sódio deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Fertilidade: amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato.

A administração de valproato pode afetar a fertilidade em homens. Foram relatados casos que indicam que as disfunções relacionadas à fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

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.

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 sonolência com o uso do medicamento.

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 antiepilepticos. 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 microsomas 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 inibidores 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 significante 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.

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.

inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir, ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

colestiramina: colestiramina podem levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

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 sadios (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato (500 mg duas vezes ao dia), resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há 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 epilépticos.

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 sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de



valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.

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

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

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.

Os níveis séricos de ácido valproico podem aumentar caso haja uso concomitante entre fenitoína ou fenobarbital. Portanto, pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hiperamonemia.

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

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

topiramato e acetazolamida: administração concomitante do ácido valproico e do topiramato ou acetazolamida foi associada com hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonêmica. 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.

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.

quetiapina: a coadministração de valproato e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.

**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: o ácido valproico pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.

rufinamida: o ácido valproico pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de ácido valproico. Deve-se monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

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 gastrintestinal: pacientes que apresentam história de irritação gastrintestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com alimentação ou iniciando o tratamento com uma dose menor de DEPAKOTE® SPRINKLE cápsulas.

Ingestão concomitante com outras substâncias: DEPAKOTE® SPRINKLE pode produzir depressão no SNC, especialmente quando combinado com outro depressor do SNC, como por exemplo, o álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (15-30°C) e protegido da luz e umidade.

Se armazenado nas condições recomendadas, 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 e características organolépticas

DEPAKOTE® SPRINKLE (divalproato de sódio) cápsulas de 125 mg apresenta-se como cápsulas de coloração branca e azul. Os microgrânulos são de coloração branca, praticamente sem odor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

Epilepsia



As cápsulas de DEPAKOTE® SPRINKLE foram estudadas como monoterapia e como terapia adjuvante em crises parciais complexas em adultos e pacientes pediátricos acima de dez anos e em crises de ausência simples e complexas em adultos e adolescentes. Como a dosagem de divalproato de sódio é titulada de forma crescente, as concentrações de fenobarbital, carbamazepina e/ou fenitoína podem ser afetadas.

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 estudado sistematicamente como tratamento inicial. A probabilidade de trombocitopenia aumenta significativamente para uma concentração plasmática de vale de valproato acima de 110 mcg/ml em mulheres e 135 mcg/ml em homens. O benefício da melhora do controle de crises com doses maiores deve ser avaliado em relação à possibilidade de uma maior incidência de reações adversas.

Conversão para monoterapia: Em casos de medicamentos antiepilépticos de uso concomitante com divalproato de sódio, as dosagens desses podem ser reduzidas aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada no começo do tratamento com divalproato de sódio, ou retardada por uma a duas semanas em casos onde exista a preocupação de ocorrência de crises com a redução. A velocidade e duração desta redução do medicamento antiepiléptico concomitante pode ser muito variável, e os pacientes devem ser rigorosamente monitorados durante este período com relação a aumento da frequência das convulsões.

Tratamento adjuvante: Se a dose diária exceder a 250 mg, ela deverá ser fracionada. Em um estudo de terapia adjuvante para o tratamento de crises parciais complexas, pacientes receberam carbamazepina ou fenitoína em adição ao divalproato de sódio. Não foram necessários ajustes de dose para a carbamazepina e fenitoína. Uma vez que o valproato pode interagir tanto com medicamentos antiepilépticos como com outros medicamentos, recomenda-se durante a fase inicial do tratamento, a realização de determinações periódicas da concentração plasmática destes medicamentos concomitantes.

Na monoterapia, conversão para monoterapia e tratamento adjuvante, a resposta ótima é alcançada com doses abaixo de 60 mg/kg/dia. Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada, os níveis plasmáticos deverão ser medidos para avaliar se estão ou não dentro dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100 mcg/mL). Não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses acima de 60 mg/kg/dia.

Crises de ausências simples e complexas

A dose inicial de divalproato de sódio recomendada é de 15 mg/kg/dia, devendo ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/dia em intervalos de 1 semana até o controle das crises ou que os efeitos colaterais impeçam aumento adicional da dose. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose diária exceder a 250 mg, ela deverá ser fracionada.

Não foi estabelecida uma boa correlação entre dose diária, concentração sérica e efeito terapêutico; no entanto, concentrações séricas terapêuticas para a maioria dos pacientes com crises de ausência tem variado entre 50 a 100 mcg/ml. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações maiores ou menores. Uma vez que a dosagem do divalproato de sódio é titulada de forma crescente, as concentrações sanguíneas de fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas.

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



Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: a terapia com divalproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia. O tratamento somente deve ser iniciado se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes e o risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento. Preferencialmente, o divalproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível o uso da formulação de liberação prolongada deve ser preferível com o intuito de evitar altos picos de contrações plasmáticas. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepilepticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epiléptico, seguido de má oxigenação cerebral e risco de morte. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

Populações especiais

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

Dose liberada

A estimativa da dose liberada do medicamento em 15 minutos é de no máximo 20% e em 4 horas é de no mínimo 85%.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Epilepsia

Crises Parciais Complexas (CPC): 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 antiepilepticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os eventos adversos são associados ao divalproato de sódio somente ou à combinação deste com outros medicamentos antiepilepticos.

Na Tabela 3 são apresentadas as reações adversas relatadas por $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com divalproato de sódio como terapia adjuvante para crises parciais complexas, com incidência maior do que no grupo placebo.

Tabela 3
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 4 lista os eventos adversos ocorridos durante o tratamento emergencial reportados por $\geq 5\%$ dos pacientes que ingeriram altas doses de divalproato de sódio, e para aqueles eventos adversos que ocorreram em maior proporção do que no grupo de baixa dose, em um estudo controlado de divalproato de sódio como monoterapia para crises parciais complexas.

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

Tabela 4

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 ≥ 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 do que 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 abcesso periodontal.

Hematológicas: petequia.

Metabólicas/Nutricionais: AST e ALT aumentadas.

Musculoesqueléticas: mialgia, contração muscular, artralgia, cãibra 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.



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:

Gastrointestinais: os efeitos colaterais mais frequentemente relatados no início do tratamento são náusea, vômito e indigestão. São efeitos usualmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarreia, dor abdominal e constipação e distúrbios gengivais (principalmente hiperplasia gengival) foram relatados. Tanto anorexia com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de peso também foram relatados. A administração de comprimidos revestidos de divalproato de sódio, de liberação entérica, pode resultar na redução dos eventos adversos gastrointestinais em alguns pacientes.

Obesidade foi relatada em raros casos durante a experiência pós-comercialização.

Neurológicas: foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento apenas com valproato de sódio; porém, esses são mais frequentes em pacientes recebendo terapias combinadas. A sedação geralmente diminui com a redução de outros medicamentos antiepilepticos administrados concomitantemente. Tremores (podem ser dose-relacionados), alucinações, ataxia, cefaleia, nistagmo, diplopia, asterixis, escotomas, disartria, tontura, confusão, hipoestesia, vertigem, incoordenação motora, comprometimento da memória, desordem cognitiva e parkinsonismo foram relatados com o uso do valproato. Raros casos de coma ocorreram em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital. Em raros casos, encefalopatia, com ou sem febre desenvolveu-se logo após a introdução da monoterapia com valproato, sem evidência de disfunção hepática ou níveis plasmáticos altos inadequados. Embora a recuperação tenha sido descrita após a suspensão do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamonêmica, particularmente em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia subjacente.

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 intrauterino. Mais formações congênitas e transtornos de desenvolvimento também foram relatadas.

Dermatológicas: perda temporária de cabelos, distúrbios relacionados aos cabelos (como alterações de cor, anormalidades na textura e no crescimento dos cabelos), erupções cutâneas, fotossensibilidade, prurido generalizado, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Casos raros de necrólise epidérmica tóxica foram relatados, incluindo um caso fatal num lactente de seis meses de idade recebendo valproato e vários outros medicamentos concomitantes. Um caso adicional de necrólise epidérmica tóxica resultante em óbito foi relatado num paciente com 35 anos de idade com AIDS, recebendo vários medicamentos concomitantes e com histórico de múltiplas reações cutâneas a medicamento.

Reações cutâneas sérias foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato.

Alterações das unhas e leito ungueal foram relatadas durante a experiência pós-comercialização.

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

Musculoesqueléticas: 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, que podem ser evidenciadas por alteração do tempo de sangramento, petéquias, hematomas, epistaxe e hemorragia. Linfocitose relativa, macrocitose, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, supressão da 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.

Endócrinas: menstruação irregular, amenorreia secundária, aumento das mamas, galactorreia e tumefação da glândula parótida.

Hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, padrão masculino de alopecia, e/ou aumento no nível de andrógenos).

Testes anormais da função da tireoide, incluindo. Existem raros relatos espontâneos de doença do ovário policístico. A relação causa e efeito não foi estabelecida.

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

Metabólicas: hiperamonemia, hiponatremia e secreção de HAD alterada. Existem raros relatos de síndrome de Fanconi ocorrendo principalmente em crianças. Diminuição das concentrações de carnitina também foi observada, embora a relevância clínica deste achado seja desconhecida. Hiperglicinemia (elevada concentração plasmática de glicina) foi associada à evolução fatal em um paciente com hiperglicinemia não cetótica preexistente.

Urogenitais: enurese, insuficiência renal, nefrite tubulo-intersticial e infecção do trato urinário.

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

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

Respiratórias, torácicas e mediastinais: Efusão pleural.

Outras: reação alérgica, anafilaxia, edema de extremidades, lupus eritematoso, rabdomiólise, deficiência de biotina/biotinidase, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, otite média, bradicardia, vasculite cutânea, febre e hipotermia.

Mania

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

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

Cardiovasculares: hipotensão, hipotensão postural e vasodilatação.

Gastrointestinais: incontinência fecal, gastroenterite e glossite.

Musculoesqueléticas: artrose.

Neurológicas: agitação, reação catatônica, hipocinesia, reflexo aumentado, discinesia tardia e vertigem.

Dermatológicas: furúnculose, erupções maculopapulares e seborreia.

Sensoriais: conjuntivite, olho ressecado e dor ocular.

Urogenitais: disúria.

Enxaqueca

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

Gerais: edema facial.

Gastrointestinais: boca seca, estomatite.

Urogenitais: cistite, metrorragia e hemorragia vaginal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

Notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos à todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da vigilância sanitária.



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

Doses de divalproato de sódio acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades foram relatadas; no entanto os pacientes se recuperaram com níveis plasmáticos de divalproato de sódio tão altos quanto 2120 mcg/ml.

A presença de teor de sódio na formulação de DEPAKOTE® SPRINKLE pode resultar em hipernatremia quando administrada em dose acima do recomendado.

Em situações de doses muito elevadas, a fração do medicamento não ligado à proteína é alta e hemodiálise ou hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção do medicamento. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia conforme o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de divalproato de sódio sobre o SNC. Entretanto, como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do divalproato de sódio, deve ser usada com precaução em pacientes 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

Fabricado por: AbbVie Inc.
N Waukegan Road, Illinois – EUA

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

(BU08)

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 bulha foi aprovada pela Anvisa em 08/05/2015.





Histórico de alterações do texto de bula – DEPAKOTE®

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação da petição	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/05/2015	Versão atual	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKOTE®, DEPAKOTE® SPRINKLE e DEPAKOTE® ER apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: <ul style="list-style-type: none">▪ 4. CONTRAINDICAÇÕES▪ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES▪ 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS▪ 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR▪ 9. REAÇÕES ADVERSAS Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.	VPS	DEPAKOTE®: 250 MG COM REV CT FR VD AMB X 30 500 MG COM REV CT FR VD AMB X 30 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6 DEPAKOTE® ER: 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 30 DEPAKOTE® SPRINKLE: 125 MG CAP GEL MCGRAN CT FR VD AMB X 10 125 MG CAP GEL MCGRAN CT FR VD AMB X 30 125 MG CAP GEL MCGRAN CT FR VD AMB X 60
01/12/2014	1076239/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2014	0769008/14-8	10256 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação modificada com prazo de análise	13/10/2014	DEPAKOTE® ER 250mg e 500mg: Correção na Composição dos dois medicamentos, para remoção do corante azul.	VPS	DEPAKOTE® ER: 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 30



10/11/2014	1010652/14-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/09/2014	0769008/14-8	10256 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação modificada com prazo de análise	13/10/2014	<p>DEPAKOTE® ER 250mg e 500mg: Alteração nos Dizeres Legais, para incluir a fábrica do Rio de Janeiro como local de fabricação para o medicamento, conforme aprovação em DOU.</p> <p>Aproveitamos a oportunidade para revisar todos os itens da versão de bula para o paciente, de forma a apresentar informações mais concisas e objetivas e facilitar o entendimento dos pacientes em tratamento.</p>	VPS	<p>DEPAKOTE® ER: 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 30</p>
01/07/2014		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	---	---	---	---	<p>As bulas de DEPAKOTE®, DEPAKOTE® SPRINKLE e DEPAKOTE® ER apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ▪ 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ▪ 9. REAÇÕES ADVERSAS ▪ 10. SUPERDOSE 	VPS	<p>DEPAKOTE®: 250 MG COM REV CT FR VD AMB X 30 500 MG COM REV CT FR VD AMB X 30 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6</p> <p>DEPAKOTE® ER: 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 30</p> <p>DEPAKOTE® SPRINKLE: 125 MG CAP GEL MCGRAN CT FR VD AMB X 10 125 MG CAP GEL MCGRAN CT FR VD AMB X 30 125 MG CAP GEL MCGRAN CT FR VD AMB X 60</p>
22/08/2013	0700561/13-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	---	---	---	---	As bulas de DEPAKOTE®, DEPAKOTE® SPRINKLE e DEPAKOTE® ER apresentam alterações de acordo com CCDS nos	VPS	<p>DEPAKOTE®: 250 MG COM REV CT FR VD AMB X 30 500 MG COM REV CT FR VD AMB</p>



		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					itens: ■ 1. INDICAÇÕES ■ 3. RESULTADOS DE EFICÁCIA ■ 4. CONTRAINDIÇÕES ■ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Alteração da razão social do fabricante do medicamento DEPAKOTE® SPRINKLE, de Abbott Laboratories para Abbvie Inc.		X 30 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6 DEPAKOTE® ER: 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 30 DEPAKOTE® SPRINKLE: 125 MG CAP GEL MCGRAN CT FR VD AMB X 10 125 MG CAP GEL MCGRAN CT FR VD AMB X 30 125 MG CAP GEL MCGRAN CT FR VD AMB X 60
03/06/2013	0435441/13-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	1 ^a submissão no Bulário Eletrônico e alteração do farmacêutico responsável nos Dizeres Legais	VP/VPS DEPAKOTE®: 250 MG COM REV CT FR VD AMB X 30 500 MG COM REV CT FR VD AMB X 30 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6 DEPAKOTE® ER: 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 30 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 30 DEPAKOTE® SPRINKLE: 125 MG CAP GEL MCGRAN CT FR VD AMB X 10 125 MG CAP GEL MCGRAN CT FR VD AMB X 30 125 MG CAP GEL MCGRAN CT FR VD AMB X 60	



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda

Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905

Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126