# divalproato de sódio

**COMPRIMIDOS COM REVESTIMENTO ENTÉRICO 250 mg e 500 mg**
Medicamento genérico Lei Nº 9.787, de 1999

**I- IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**Formas farmacêuticas, via de administração e apresentações:**
Comprimidos com revestimento entérico 250mg e 500mg

Cartucho contendo 20 comprimidos com revestimento entérico.

**VIA ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**Composição:**
Cada comprimido revestido 250 mg contém :
divalproato de sódio..........................................................................................268,993 mg (*)
(*) equivalente a 250 mg de ácido valpróico
excipientes (**) q.s.p..........................................................................................1 comprimido revestido
(**) amido, amidoglicolato de sódio, povidona, dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio, polimetacrílicocopoliacrilato de etila, ácido cítrico, talco e opadry (hipromelose e macrogol).
Cada comprimido revestido 500 mg contém :
divalproato de sódio..........................................................................................537,985 mg (*)
(*) equivalente a 500 mg de ácido valpróico
excipientes (**) q.s.p..........................................................................................1 comprimido revestido
(**) amido, amidoglicolato de sódio, povidona, dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio, polimetacrílicocopoliacrilato de etila, ácido cítrico, talco e opadry (hipromelose e macrogol).

**II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**Ação esperada do medicamento:** O divalproato de sódio é um medicamento indicado para o tratamento de epilepsias, tratamento de episódios de mania e na prevenção de enxaquecas. O tratamento com divalproato de sódio, em alguns casos, pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se obter os efeitos benéficos. Seu médico fará a orientação no seu caso.
**Cuidados de armazenamento:** conservar em temperatura ambiente (15-30 ºC) e proteger da luz e umidade. Guardado nessas condições, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade indicado na embalagem.
**Prazo de validade:** o prazo de validade está indicado na embalagem do produto.

**NÃO USE MEDICAMENTOS COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

**Gravidez e lactação:** este medicamento não deve ser tomado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando, a não ser que o médico indique, pois há riscos de dano ao feto. Se você engravidar ou desejar engravidar durante o tratamento, informe imediatamente ao seu médico.

**INFORME SEU MÉDICO A OCORRÊNCIA DE GRAVIDEZ NA VIGÊNCIA DO TRATAMENTO OU APÓS O SEU TÉRMINO E SE ESTÁ AMAMENTANDO.**

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

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

**Interrupção do tratamento:** medicamentos antiepilépticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal 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.

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

**Reações adversas:** os efeitos desagradáveis ocasionais são: náuseas, vômitos, queimação no estômago, dor de cabeça, falta de coordenação nos braços e pernas, queda passageira de cabelos, raramente depressão ou agressividade, fraqueza muscular e toxicidade para o fígado e pâncreas.
Se durante o tratamento você sentir dor abdominal, náusea, vômitos, e/ou diminuição do apetite, você deverá procurar seu médico imediatamente, pois estes sintomas podem indicar pancreatite.

**INFORME O MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES DESAGRADÁVEIS.**
**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** não ingerir divalproato de sódio junto com bebidas alcoólicas.
**Contraindicações:** este medicamento não pode ser usado por pessoas que estejam com alguma doença no fígado e deve ser tomado com cautela por pessoas que já tiveram alguma doença no fígado. Não deve ser usado em pessoas com alergia ao divalproato de sódio ou aos demais componentes da fórmula do produto.
**Precauções:** o uso de divalproato de sódio por mulheres grávidas ou com potencial para engravidar deve ser avaliado, pois divalproato de sódio tem sido associado a certos tipos de efeitos nocivos para o feto. Uma vez que o divalproato de sódio pode produzir depressão do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias que apresentam esse mesmo efeito (por exemplo, álcool), os pacientes não devem se ocupar de tarefas de risco, como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, até que se tenha certeza de que estes pacientes não ficam sonolentos com o uso deste medicamento. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

**INFORME SEU MÉDICO SOBRE QUALQUER MEDICAMENTO QUE ESTEJA TOMANDO ANTES DO INÍCIO OU DURANTE O TRATAMENTO.**
**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

**III- INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

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

**Farmacologia clínica**

**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/biodisponibilidade:*** doses orais liberam o íon valproato sistemicamente. Apenas no início do tratamento, as condições de administração – isto é, se em jejum ou pós-prandial – podem exercer alguma influência na taxa de absorção do íon e repercussões sobre Tmáx e Cmáx, como, por exemplo, e de acordo com o observado em estudos de dose única, o aumento de Tmáx de 4 para 8 horas, na administração pós-prandial do comprimido. Entretanto, após atingido o estado de equilíbrio, através do uso crônico para o tratamento da epilepsia, estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica: enquanto a taxa de absorção, a partir do trato gastrintestinal, e a flutuação das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose, a eficácia do valproato como anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Portanto, a coadministração de produtos contendo valproato com alimentos provavelmente não promova alterações clínicas, no manejo de pacientes com epilepsia (ver **Posologia e Modo de usar**). Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos envolvendo taxas constantes de infusão, em modelos de epilepsias em primatas, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão. Portanto, alterações das doses ou adição/descontinuação de medicamentos concomitantes devem ser acompanhadas de rigorosa monitorização. Não é conhecido se as taxas de absorção influenciam a eficácia do valproato no tratamento da mania ou no tratamento da enxaqueca.
***Distribuição:*** Ligação às proteínas: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10%, na concentração de 40 mcg/mL, para 18,5%, na 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) (ver **Interações medicamentosas**).
***Distribuição no SNC:*** as concentrações de valproato no líquor 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 a 50% de uma dose administrada aparecem 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 são eliminados por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% de uma dose administrada são excretados 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 numa extensão menor, devido à saturação das proteínas plasmáticas de ligação. A cinética da fração não-ligada do medicamento 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 $m^2$ e 11 L/1,73 $m^2$, respectivamente. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 $m^2$ e 92 L/1,73 $m^2$, 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 as enzimas dos sistemas hepáticos de metabolização Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilépticos deverá ser mais rigorosa, sempre que um outro antiepiléptico for introduzido ou retirado.
***Populações especiais:***
Neonatos: crianças nos dois primeiros meses de vida têm uma marcada diminuição da 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 de distribuição aumentado (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 do que dois meses.
Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) têm depurações 50% mais altas, em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, mL/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam aos dos adultos.
Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) têm uma capacidade de eliminação do valproato diminuída, quando comparada àquela de adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%. Portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos (ver **Posologia e Modo de usar**).
*Sexo:* não há diferenças no clearance da droga não-ligada, quando se ajusta a área de superfície corporal ente homens e mulheres (4,8 ± 0,17 e 4,7 ± 0,07 L/h/1,73$m^2$, respectivamente).
*Etnia:* os efeitos da etnia sobre a cinética do valproato não foram estudados.
*Doenças hepáticas:* doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato (ver **Contraindicações e Precauções e Advertências**). Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50%, em sete pacientes com cirrose, e em 16%, em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos sadios. 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 protéica 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, a monitorização do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10%, em 40 mcg/mL, para 18%, em 130 mcg/mL. Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.
*Epilepsia:* o intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100 mcg/mL de valproato total, embora alguns pacientes possam ser controlados com menores ou maiores concentrações plasmáticas.
*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 (ver **Posologia e Modo de usar**).

**Indicações**
***Epilepsia:*** divalproato de sódio está indicado, como monoterápico ou como terapia adjuvante, no tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises. Este medicamento está também indicado, como monoterápico ou como terapia adjuvante, no tratamento de quadros de ausência simples e complexa. Está indicado em esquemas terapêuticos associados, nos casos de múltiplos tipos de crises, que incluem crises de ausência. Ausência simples é definida como uma breve confusão do sensório ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epilépticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é um termo usado quando outros sinais também estão presentes.
***Mania:*** o divalproato de sódio está indicado para o tratamento de episódios de mania associados com transtornos bipolares. Um episódio de mania é um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável. Os sintomas típicos de mania incluem taquilalia, hiperatividade motora, redução da necessidade de dormir, fuga de idéias, grandiosidade, prejuízo da crítica, agressividade e possível hostilidade. A segurança e eficácia do divalproato de sódio foram estabelecidas em estudos de três semanas, com pacientes que se enquadravam nos critérios da DSM-III para transtorno bipolar e 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 3 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.
***Enxaqueca:*** o divalproato de sódio em comprimidos está indicado para profilaxia de enxaquecas. Não existe evidência de que o divalproato de sódio seja útil no tratamento agudo da enxaqueca.
Uma vez que o ácido valpróico pode promover efeitos teratogênicos, divalproato de sódio deve ser considerado para mulheres com potencial para engravidar somente após discussão do risco com a paciente e consideração dos potenciais benefícios do tratamento (Ver **USO DURANTE A GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**).

**Contraindicações**
DIVALPROATO DE SÓDIO NÃO DEVE SER ADMINISTRADO EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA OU DISFUNÇÃO HEPÁTICA SIGNIFICATIVAS.
DIVALPROATO DE SÓDIO É CONTRAINDICADO PARA PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA A ESTA SUBSTÂNCIA. ESTÁ CONTRAINDICADO A PACIENTES COM CONHECIDO DISTÚRBIO DO CICLO DA URÉIA. (VER **ADVERTÊNCIAS**).

**Precauções**
DISFUNÇÃO HEPÁTICA: VER **CONTRAINDICAÇÕES E ADVERTÊNCIAS**
PANCREATITE: VER **ADVERTÊNCIAS.**
*HIPERAMONEMIA:* hiperamonemia foi relatada 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. Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemia devem ser iniciadas e os pacientes devem ser submetidos à investigação para determinação de distúrbios do ciclo da uréia.
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 / ENCEFALOPATIA HIPERAMONÊMICA ASSOCIADAS COM O USO CONCOMITANTE DE TOPIRAMATO:* administração concomitante de topiramato e de ácido valpróico 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 e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômitos. Na maioria dos casos, os sintomas e sinais são diminuídos com descontinuidade de uma ou outra droga. Este evento adverso não é devido a uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.
Os pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e ácido valpróico pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis (ver **Contraindicações, Advertências – distúrbios do ciclo da uréia e Precauções – hiperamonemia**).
*GERAIS:* pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. hipofibrogenemia), 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 devem ser monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação antes da cirurgia. Uma vez que o divalproato de sódio pode interagir com medicamentos capazes de induzir enzimas administrados concomitantemente, determinações periódicas da concentração plasmática de valproato e medicamentos concomitantes são recomendadas durante a terapia inicial (ver **Interações medicamentosas**). O valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina. Foram relatadas alterações nos testes da função da tireóide, associadas ao uso de valproato. Desconhece-se o significado clínico desse fato. Ideação suicida pode ser uma manifestação de transtornos psiquiátricos préexistentes e pode persistir até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Supervisão de pacientes de alto risco deve acompanhar a terapia medicamentosa inicial. Há estudos in vitro que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV, em certas condições experimentais. A consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas in vitro é incerta para pacientes recebendo terapia antirretroviral supressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV e recebendo valproato ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.
*REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE SISTÊMICA: REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE SISTÊMICA* foram raramente associadas ao início da terapia com o valproato, em adultos e em pacientes pediátricos. Embora houvesse um número limitado de relatórios, muitos destes casos resultaram em hospitalização. Os sinais e os sintomas deste distúrbio eram diversos; entretanto, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos. Outras manifestações associadas podem incluir linfoadenopatia, hepatite, anormalidade de testes de função hepática, 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

divalproato de sódio

sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o valproato deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado. Embora a existência de sensibilidade cruzada com outras drogas que produzem esta síndrome não seja clara, a experiência com drogas associadas à hipersensibilidade sistêmica indicaria que isso é possível.

**Advertências**
***Hepatotoxicidade:*** casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo ácido valpróico. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento. Hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômitos. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados, quanto ao aparecimento desses sintomas. Testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos freqüentes, 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 pregressa de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas, com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem 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.
***Pancreatite:*** casos de pancreatite envolvendo risco de vida foram relatados tanto em crianças, como em adultos que receberam valproato. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos, com rápida progressão dos sintomas iniciais ao óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do tratamento, 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 pacreatite, em 2416 pacientes sem etiologia alternativa, representando 1044 pacientes-ano. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos que dor abdominal, náusea, vômitos e/ou anorexia, podem ser sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o valproato deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado (ver **Precauções e Advertências**).
***Trombocitopenia:*** a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Num estudo clínico com divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, recebendo aproximadamente 50 mg/kg/dia, em média, 34/126 pacientes (27%) apresentaram, pelo menos, um valor de plaquetas £ 75 x 109 /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 ³ 110 mcg/mL (mulheres) ou ³ 135 mcg/mL (homens). O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.
***Distúrbios do ciclo da uréia (DCU):*** foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato, em pacientes com distúrbios do ciclo da uréia, um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência de ornitina-transcarbamilase. Antes de iniciar o tratamento com valproato, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes: 1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada à sobrecarga protéica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável ou história de amônia ou glutamina plasmática elevada; 2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, redução dos níveis plasmáticos do nitrogênio uréico, evacuação protéica; 3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos); 4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com valproato, devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da uréia subjacente. (ver **Precauções**).
***Carcinogênese, mutagênese e fertilidade:*** o ácido valpróico foi administrado por via oral a ratos sprague dawley e camundongos ICR (HA/ICR), em doses de 80 e 170 mg/kg/dia (aproximadamente 10 e 50% da dose diária máxima humana, na base de mg/$m^2$), durante dois anos. Em ambas as espécies foram observadas uma variedade de tumores. Os principais achados foram aumento estatisticamente significativo da incidência de fibrossarcomas subcutâneos, em ratos sprague-dawley que receberam altas doses de valproato por dois anos, e adenomas pulmonares benignos, relacionados com a dose, em camundongos machos. O significado desses achados para o homem não é conhecido, até o momento. Estudos com valproato, usando sistemas bacterianos *in vitro* (teste de AMES) não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento da frequência de aberrações cromossômicas (SCE), em um estudo citogenético *in vivo* em ratos. Aumento da frequência de alterações nas cromátides irmãs foi relatado em um estudo com 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. Estudos de toxicidade crônica em ratos jovens e adultos e em cães demonstraram redução da espermatogênese e atrofia testicular, com doses orais de 400 mg/kg/dia ou mais, em ratos (aproximadamente equivalente ou maior do que a dose diária máxima em humanos na de mg/$m^2$), e 150 mg/kg/dia ou mais, em cães (aproximadamente 1,4 vezes maior do que a dose diária máxima em humanos, na base de mg/$m^2$). 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/$m^2$) durante 60 dias não afetaram a fertilidade. O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na espermatogênese, em humanos, não é conhecido.
***Uso durante a gravidez e lactação:*** há dados que sugerem uma incidência aumentada de malformações congênitas associadas com o uso do ácido valpróico durante a gravidez, quando comparada com algumas outras drogas antiepilépticas. Consequentemente, o ácido valpróico deve ser considerado para mulheres com potencial para engravidar somente depois que os riscos forem discutidos extensamente com a paciente e pesados de encontro aos benefícios potenciais do tratamento. Há múltiplos relatos na literatura clínica que indicam que o uso de medicamentos anticonvulsivantes em geral, durante a gravidez, resulta em um aumento da incidência de defeitos congênitos no feto. Portanto, os anticonvulsivantes só devem ser administrados a mulheres com potencial para engravidar, se demonstrarem, claramente, serem essenciais no tratamento de suas crises convulsivas. Os dados descritos abaixo foram obtidos quase que exclusivamente de mulheres que receberam valproato para tratar a epilepsia. Relatos publicados e não publicados indicaram que o ácido valpróico pode produzir efeitos teratogênicos, tais como defeitos do tubo neural (exemplo, espinha bífida) nos fetos de mulheres recebendo o medicamento durante a gravidez. A incidência de defeitos do tubo neural no feto pode ser aumentada em gestantes que receberem valproato durante o primeiro trimestre da gravidez. Centros de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos estimaram em, aproximadamente, 1 a 2% o risco de crianças nascidas de mulheres expostas ao ácido valpróico apresentarem espinha bífida. Outras anormalidades congênitas (defeitos craniofaciais, malformações cardiovasculares e anormalidades envolvendo vários sistemas corporais), compatíveis ou incompatíveis com a vida, foram relatadas. Não existem dados suficientes para determinar a incidência destas anormalidades congênitas. A maior incidência de anomalias congênitas em fetos de mulheres com distúrbios convulsivos, tratadas com medicamentos antiepilépticos, não estabelece uma relação causa-efeito, pois existem problemas metodológicos intrínsecos na obtenção adequada de dados de teratogenicidade do medicamento em humanos; fatores genéticos ou condições próprias da epilepsia podem ser mais importantes na contribuição de anomalias congênitas do que o tratamento medicamentoso. Houve relatos de atraso do desenvolvimento, nos filhos de mulheres que receberam ácido valpróico durante a gravidez. Pacientes recebendo valproato podem desenvolver anormalidades da coagulação. Uma paciente que apresentava hipofibrinogenemia, quando recebeu múltiplos anticonvulsivantes, incluindo valproato, deu à luz a uma criança com afibrinogenemia e subsequente morte por hemorragia. Portanto, se o valproato for usado durante a gravidez, os parâmetros da coagulação deverão ser monitorizados cuidadosamente. Insuficiência hepática resultando em morte de um recém-nascido e de um lactente foram relatadas, após o uso de valproato durante a gravidez. Estudos em animais demonstram teratogenicidade induzida por valproato. Foram observadas, em camundongos, ratos, coelhos e macacos, frequências aumentadas de malformações, bem como de atraso do crescimento intrauterino e óbito, após exposição pré-natal ao valproato. Malformações do sistema esquelético são as anomalias estruturais mais comumente produzidas em animais de experimentação, mas os defeitos do fechamento do tubo neural foram observados em fetos de camundongos expostos a concentrações de valproato no plasma materno acima de 230 mcg/mL (2,3 vezes maior que o limite superior de doses recomendadas a humanos), durante períodos suscetíveis de desenvolvimento embrionário. A administração de uma dose oral de 200 mg/kg/dia ou mais (50% da dose diária máxima humana, ou maior, na base de mg/m2) a ratas prenhas, durante a organogênese, produziu malformações (esqueléticas, cardiovasculares e urogenitais) e atraso do crescimento das crias. Essas doses resultaram em picos dos níveis plasmáticos maternos de, aproximadamente, 340 mcg/mL ou mais (3,4 vezes o limite superior da variação terapêutica em humanos, ou mais). Nas crias de ratas recebendo dose de 200 mg/kg/dia durante quase toda a gravidez, foram relatadas alterações do comportamento. Uma dose oral de 350 mg/kg/dia (duas vezes a dose diária máxima humana, na base de mg/$m^2$) produziu malformações no esqueleto e vísceras, em fetos de coelhos expostos durante a organogênese. Após administração de uma dose oral de 200 mg/kg/dia (igual à dose diária máxima humana, na base de mg/m2) durante a organogênese, foram observadas malformações esqueléticas, atraso do crescimento e óbito, em fetos de macacos rhesus. Esta dose resultou em pico dos níveis plasmáticos maternos de, aproximadamente, 280 mcg/mL (2,8 vezes maior que o limite superior da variação terapêutica humana). Medicamentos antiepilépticos não deverão ser descontinuados abruptamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para prevenir convulsões do tipo grande mal, devido à alta possibilidade de desenvolvimento de estado de mal epiléptico com hipóxia concomitante e risco à vida. Em casos individuais, onde a gravidade e frequência de crises são tais que a retirada do medicamento não represente um risco grave para o paciente, a descontinuação do medicamento pode ser considerada, antes e durante a gravidez. No entanto, isto não pode ser subestimado para crises menores. Como para todo medicamento anticonvulsivante, antes de determinar a administração ou suspensão do medicamento em casos de gravidez, o médico deverá ponderar os possíveis riscos diante dos benefícios proporcionados pela medicação e avaliar se a gravidade e a frequência dos distúrbios convulsivos não irão implicar em perigo maior para a gestante e o feto. Se este medicamento for utilizado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar durante a administração do medicamento, a paciente deverá ser avaliada em relação ao potencial risco para o feto. Testes para detectar defeitos do tubo neural e outros, usando procedimentos atualmente aceitos, deverão ser considerados como parte da rotina pré-natal, em mulheres em idade fértil recebendo valproato.
***Uso na amamentação:*** o valproato é excretado no leite materno. As concentrações no leite materno foram relatadas como sendo de 1% a 10% das concentrações séricas. Não se sabe qual efeito isto teria sobre o lactente. Deve-se levar em consideração a interrupção da amamentação, quando o divalproato de sódio for administrado a uma mulher lactante.
***Crianças e adolescentes:*** experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento significativo do risco de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos (ver **Precauções e Advertências - Hepatotoxicidade**). Neste grupo de pacientes, o divalproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores, para alcançar as concentrações de ácido valpróico nãoligado e total desejadas. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valpróico. A interpretação das concentrações de ácido valpróico em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas.
A segurança e a eficácia do divalproato de sódio para o tratamento de mania aguda não foram estudadas em indivíduos abaixo de 18 anos de idade, bem como também não foram avaliadas para a profilaxia da enxaqueca em indivíduos abaixo de 16 anos de idade. A toxicologia básica e as manifestações patológicas do valproato de sódio em ratos no período neonatal (quatro dias de vida) e juvenil (14 dias de vida) são semelhantes àquelas observadas em ratos adultos jovens. Entretanto, foram observados achados adicionais, incluindo alterações 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/$m^2$.
***Pacientes idosos:*** nenhum paciente acima de 65 anos de idade foi admitido nos estudos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso 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 do valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças pré-existentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes. Um estudo de pacientes idosos com demência evidenciou a presença de sonolência e interrupção do tratamento devida à sonolência (ver **Pacientes idosos**). Recomenda-se a redução da dose inicial nesses pacientes e a redução da dose ou interrupção do tratamento, caso o paciente apresente sonolência excessiva (ver **Posologia e Modo de usar**). Não existe informação suficiente disponível, para estabelecer a segurança e eficácia de divalproato de sódio para a profilaxia de enxaquecas, em pacientes acima de 65 anos de idade.

**Interações medicamentosas**

***A. 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, podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas maiores e concentrações mais altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepilépticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato, porque a oxidação mediada por 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 indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista seguinte fornece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos sobre a farmacocinética do valproato.

**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 valpróico, 3-OH-ácido valpróico e 3-ceto-ácido valpróico, foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados, quando o valproato foi administrado isoladamente, para 8,3%, quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.
***Felbamato:*** um estudo envolvendo a 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 para 115 mcg/mL), comparado com a administração isolada de valproato. O aumento da dose de felbamato para 2400 mg/dia aumentou o pico de concentração média do valproato para 133 mcg/mL (aumento adicional de 16%). Uma diminuição na dosagem de valproato pode ser necessária, quando a terapia com felbamato for iniciada.
***Meropenem:*** foram relatados níveis subterapêuticos de ácido valpróico, quando meropenem foi coadministrado.
***Rifampicina:*** um estudo de coadministração de dose única de valproato (7 mg/kg), 36 horas após uso diário de rifampicina (600 mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de valproato oral. Neste caso, a dose de valproato deve ser ajustada, quando necessário.

**Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem importância clínica**
***Antiácido:*** 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 de administração de 100 a 300 mg/dia de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo valproato (200 mg, duas vezes ao dia) revelou um aumento de 15% dos níveis plasmáticos do valproato.
***Haloperidol:*** um estudo com a administração de 6 a 10 mg/dia de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo valproato (200 mg, duas vezes ao dia) não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos (concentração de vale) de valproato.
***Cimetidina e ranitidina:*** não alteram a depuração do valproato.

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

**Medicamentos com importante potencial de interação**
***Amitriptilina / nortriptilina:*** a administração de uma dose única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntários sadios (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato (500 mg duas vezes ao dia) resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há raros relatos 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 monitorização dos níveis de amitriptilina deve ser considerada para pacientes recebendo valproato concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.
***Carbamazepina (CBZ) / carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E):*** níveis séricos de CBZ diminuem 17%, enquanto que de CBZ-E aumentam em torno de 45%, na coadministração de valproato e CBZ em pacientes epilépticos.
***Clonazepam:*** o uso concomitante de ácido valpróico e de clonazepam pode induzir estado de ausência, em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.
***Diazepam:*** o valproato desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de valproato (1500mg diariamente) aumentou a fração livre de diazepam (10 mg) em 90%, em voluntários sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.
***Etossuximida:*** o valproato inibe o metabolismo de etossuximida. A administração de uma dose única de etossuximida de 500 mg com valproato (800 a 1600 mg/dia) a voluntários 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 monitorizados em relação às alterações das concentrações séricas de ambas as substâncias.
***Lamotrigina:*** em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio aumentou de 26 para 70 horas, quando coadministrada com valproato (aumento de 165%). Portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos.
***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 sadios (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 valproato. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorizados 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 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.
***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:*** administração concomitante do ácido valpróico e do topiramato foi associada com hiperamonemia, com ou sem encefalopatia (veja **Contraindicações** e **Advertências** - distúrbios do ciclo da uréia e - Hiperamonemia e Encefalopatia associadas com o uso concomitante de Topiramato).
***Varfarina:*** em um estudo in vitro, o valproato aumentou a fração não-ligada de varfarina em até 32,6%. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes para monitorização de coagulação deverão ser realizados, se o tratamento com divalproato de sódio for instituído em pacientes usando anticoagulantes.
***Zidovudina:*** em 6 pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina (100 mg a cada 8 horas) diminuiu em 38%, após a administração de valproato (250 ou 500 mg a cada 8 horas); a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.
**Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem importância clínica**
***Acetaminofeno:*** o valproato não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do acetaminofeno, quando administrado, concomitantemente, a 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.
***Contraceptivos orais esteroidais:*** a administração de uma dose única de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) em 6 mulheres em tratamento com valproato (200 mg, duas vezes ao dia) por 2 meses, não revelou qualquer interação farmacocinética.

**Reações adversas**
***Relacionadas à mania:*** 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 de moderada 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 1 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 que apresentou incidência significativamente maior (P £ 0,05) em pacientes tratados com divalproato, em comparação com o placebo.

**Tabela 1**
**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% |
| Rash cutâneo | 6% | 3% |

[1]**os eventos adversos** citados foram reportados por > 1% mas não mais do que 5% dos 89 pacientes tratados com divalproato de sódio, em estudos clínicos controlados:
*Gerais:* dor torácica, calafrios e febre; cistos, infecções e dor na garganta e rigidez do pescoço.
*Cardiovasculares:* hipertensão, hipotensão, palpitações, hipotensão postural, taquicardia, vasodilatação.
*Digestivas:* anorexia, incontinência fecal, flatulência, gastrenterite, glossite e abscesso periodontal.
*Hematológicas e linfáticas:* equimoses.
*Distúrbios metabólicos e nutricionais:* edema, edema periférico.
*Músculo-esqueléticas:* artralgia, artrose, cãibras em membros inferiores e contraturas musculares.
*Sistema nervoso central:* sonhos anormais, alteração da marcha, agitação, confusão, ataxia, reação catatônica, depressão, diplopia e disartria, alucinações, hipertonia, hipocinesia, insônia, parestesia, hiperreflexia, discinesia tardia, alteração do pensamento e vertigens.
*Respiratórias:* dispnéia e rinite.
*Pele e anexos:* alopecia, lupus eritematoso discóide, xerodermia, furunculose, erupção máculo-papular e seborréia.
*Órgãos dos sentidos:* ambliopia, conjuntivite, surdez, xeroftalmia, dor nos olhos, otalgia e zumbidos.
*Urogenitais:* dismenorréia, disúria e incontinência urinária.

ENXAQUECA
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% interromperam o tratamento por 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 ³ 1% dos 248 pacientes foram: alopecia (6%), náuseas ou vômitos (5%), ganho de peso (2%), tremor (2%), sonolência (1%), elevação de transaminases [AST, ALT (1%)] e depressão (1%).
A tabela 2 inclui os eventos adversos que tiveram incidência acima de 5% ou significantemente maior do que o grupo placebo.

**Tabela 2**
**Eventos adversos reportados por mais de 5% dos pacientes tratados com divalproato de sódio, em estudos controlados por placebo em enxaqueca1**

| Sistema | Evento | Divalproato de sódio ER (n=202) | Placebo (n=81) |
|---|---|---|---|
| **Trato Gastrintestinal** | Náusea | 31% | 10% |
| | Dispepsia | 13% | 9% |
| | Diarréia | 12% | 7% |
| | Vômito | 11% | 1% |
| | Dor abdominal | 9% | 4% |
| | Aumento do apetite | 6% | 4% |
| **Sistema Nervoso** | Astenia | 20% | 9% |
| | Sonolência | 17% | 5% |
| | Tontura | 12% | 6% |
| | Tremor | 9% | 0% |
| **Outros** | Ganho de peso | 8% | 2% |
| | Lombalgia | 8% | 6% |
| | Alopecia | 7% | 1% |

[1]**os eventos adversos** citados foram reportados por, pelo menos, 5% dos pacientes tratados com divalproato de sódio e com uma incidência igual ou maior do que a do placebo para o divalproato: dor (inespecificada), infecção, síndrome da gripe 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.
*Digestivas:* anorexia, constipação, flatulência, xerostomia, alterações gastrintestinais (inespecíficas) e estomatite.
*Hematológicas e linfáticas:* equimoses.
*Distúrbios metabólicos e nutricionais:* edema periférico e aumento de transaminases (ALT, AST).
*Músculo-esqueléticas:* cãimbras em membros inferiores e mialgia.
*Sistema nervoso central:* sonhos anormais, amnésia, labilidade emocional, confusão, depressão, insônia, nervosismo, parestesia, alterações da fala, alteração do pensamento e vertigens.
*Respiratórias:* tosse, dispnéia, sinusite e rinite.
*Pele e anexos:* prurido e erupção cutânea.
*Sentidos:* conjuntivite, alterações auditivas e do paladar e zumbidos.
*Urogenitais:* cistite e metrorragia.

EPILEPSIA
***Crises parciais complexas:*** com base em um ensaio placebo-controlado de terapia adjuvante para o tratamento de crises parciais complexas, o divalproato foi geralmente bem tolerado, sendo a maioria dos eventos adversos considerada leve à moderada. A intolerância foi a principal razão para a descontinuação nos pacientes tratados com divalproato de sódio (6%), em relação aos pacientes tratados com placebo (1%). Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilépticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os eventos adversos são associados ao valproato de sódio somente ou à combinação de medicamentos.

Na tabela 3 são apresentadas as reações adversas relatadas por ³ 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 > 5% dos pacientes tratados com divalproato de sódio, durante o estudo controlado por placebo em monoterapia para crises parciais complexas**

| Sistema | Evento | Divalproato de sódio (%) (n=77) | Placebo (%) (n=70) |
|---|---|---|---|
| **Geral** | Cefaléia | 31 | 21 |
| | Astenia | 27 | 7 |
| | Febre | 6 | 4 |
| **Trato Gastrintestinal** | Náusea | 48 | 14 |
| | Vômito | 27 | 7 |
| | Dor abdominal | 23 | 6 |
| | Diarréia | 13 | 6 |
| | Anorexia | 12 | 0 |
| | Dispepsia | 8 | 4 |
| | Constipação | 5 | 1 |
| **Sistema Nervoso** | Sonolência | 27 | 11 |
| | Tremor | 25 | 6 |
| | Tontura | 25 | 13 |
| | Diplopia | 16 | 9 |
| | Ambliopia/ Borramento da visão | 12 | 9 |
| | Ataxia | 8 | 1 |
| | Nistagmo | 8 | 1 |
| | Labilidade emocional | 6 | 4 |
| | Alteração do pensamento | 6 | 0 |
| | Amnésia | 5 | 1 |
| **Sistema Respiratório** | Síndrome de gripe | 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 que requereram tratamento emergencial, reportados por ³ 5% dos pacientes que ingeriram altas doses de divalproato de sódio, e para aqueles eventos adversos que ocorreram em maior proporção 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 valproato de sódio somente ou à combinação de medicamentos.

**Tabela 4**
**Eventos adversos reportados durante o estudo por > 5% dos pacientes tratados com divalproato de sódio, administrado como monoterápico em altas doses para crises parciais complexas**

| Sistema | Evento | Alta dose (%) (n=131) | Baixa dose (%) (n=134) |
|---|---|---|---|
| **Geral** | Astenia | 21 | 10 |
| **Trato Gastrintestinal** | Náusea | 34 | 26 |
| | Diarréia | 23 | 19 |
| | Vômito | 23 | 15 |
| | Dor abdominal | 12 | 9 |
| | Anorexia | 11 | 4 |
| | Dispepsia | 11 | 10 |
| **Sistema Linfático/Hematológico** | Trombocitopenia | 24 | 1 |
| | Equimoses | 5 | 4 |
| **Metabolismo/ Nutricional** | Ganho de peso | 9 | 4 |
| | Edema periférico | 8 | 3 |
| **Sistema Nervoso** | Tremor | 57 | 19 |
| | Sonolência | 30 | 18 |
| | Tontura | 18 | 13 |
| | Insônia | 15 | 9 |
| | Nervosismo | 11 | 7 |
| | Amnésia | 7 | 4 |
| | Nistagmo | 7 | 1 |
| | Depressão | 5 | 4 |
| **Sistema Respiratório** | Infecção | 20 | 13 |
| | Faringite | 8 | 2 |
| | Dispnéia | 5 | 1 |
| **Pele e anexos** | Alopecia | 24 | 13 |
| **Órgãos dos Sentidos** | Ambliopia/ Borramento da visão | 8 | 4 |
| | Tinido | 7 | 1 |

[1]cefaléia 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 a do grupo de dose baixa.

Os seguintes eventos adversos foram reportados por > 1% mas menos que 5% dos 358 pacientes tratados com divalproato de sódio, nos estudos controlados para crises parciais complexas:
*Geral:* lombalgia, dor torácia, mal-estar.
*Sistema cardiovascular:* taquicardia, hipertensão e palpitação.
*Sistema digestivo:* aumento do apetite, flatulência, hematêmese, eructação, pancreatite, abcesso periodontal.
*Sistema linfático / hematológico:* petéquias.
*Distúrbios metabólicos e nutricionais:* AST e ALT aumentadas.
*Sistema músculo-esquelético:* mialgia, contratura muscular, artralgia, cãibras em membros inferiores, miastenia.
*Sistema nervoso:* ansiedade, confusão, alteração da marcha, parestesia, hipertonia, incoordenação, alteração dos sonhos, transtorno de personalidade.
*Sistema respiratório:* sinusite, tosse aumentada, pneumonia, epistaxe.
*Pele e anexos:* rash cutâneo, prurido, xerodermia.
*Órgãos dos sentidos:* alteração do paladar, da visão e audição, surdez, otite média.
*Sistema urogenital:* incontinência urinária, vaginite, dismenorréia, amenorréia, poliúria.

**Outras populações de pacientes**
Os eventos adversos que foram relatados com todas as formas de dosagem de valproato em estudos clínicos sobre o tratamento de epilepsia, ou em relatos espontâneos e de outras fontes, são listados a seguir:
***Gastrintestinais:*** os eventos adversos mais frequentemente relatados no início do tratamento são náusea, vômito e dispepsia. São eventos usualmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarréia, dor abdominal e constipação 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 pode resultar na redução dos eventos adversos gastrintestinais, em alguns pacientes.
***SNC:*** foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento com valproato isoladamente; porém, esses são mais frequentes em pacientes recebendo terapias combinadas. A sedação geralmente diminui com a redução de outros medicamentos antiepilépticos administrados concomitantemente. Foram relatados tremores (podem ser dose-relacionados), alucinações, ataxia, cefaléia, nistagmo, diplopia, asterixis, escotomas, disartria, vertigem, confusão, incoordenação motora, hipoestesia e parkinsonismo. Raros casos de coma ocorreram em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital. Em raros casos, encefalopatia com febre desenvolveu-se logo após a introdução da monoterapia com valproato, sem evidência de disfunção hepática ou níveis plasmáticos inapropriados de valproato. Embora a recuperação tenha sido descrita após a suspensão do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamonêmica, particularmente em pacientes com distúrbios do ciclo da uréia subjacente (ver **Advertências e Precauções**). Vários relatos mencionaram demência e pseudoatrofia reversível, associadas ao tratamento com valproato.
***Dermatológicas:*** alopecia transitória, erupções cutâneas, fotossensibilidade, prurido generalizado, eritema multiforme e síndrome de stevens-johnson. Raros casos 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 medicamentos. Reações cutâneas sérias foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato (ver **Precauções – Interações medicamentosas**).
***Psiquiátricas:*** observaram-se casos de instabilidade emocional, depressão, psicose, agressividade e hostilidade, hiperatividade, deterioração do comportamento.
***Músculo-esqueléticas:*** astenia.
***Hematológicas:*** trombocitopenia e inibição da fase secundária da agregação plaquetária (ver **Precauções e Advertências**), que podem ser evidenciadas por alteração do tempo de sangramento, petéquias, hematomas, epistaxe e hemorragia abundante. Linfocitose relativa, macrocitose, anemia (incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato), pancitopenia, anemia aplásica, hipofibrinogenemia e porfiria aguda intermitente foram observadas, assim como leucopenia, eosinofilia e depressão de medula óssea.
***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 da bilirrubina sérica e alterações de outras provas de função hepática. Tais resultados podem refletir hepatotoxicidade potencialmente grave (ver **Precauções e Advertências**).
***Endócrinas:*** menstruação irregular, amenorréia secundária, aumento das mamas, galactorréia e tumefação da glândula parótida, testes anormais da função da tireóide (ver **Precauções e Advertências**). 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 (ver Precauções e Advertências).
***Metabólicas:*** hiperamonemia (ver Precauções e Advertências), hiponatremia e secreção de HAD inapropriada. 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 foi associada à evolução fatal em um paciente com hiperglicinemia não-cetótica pré-existente.
***Urogenitais:*** enurese, infecção do trato urinário.
***Órgãos dos sentidos:*** perda auditiva, irreversível ou reversível, foi relatada; no entanto, a relação causa e efeito não foi determinada. Otalgia também foi relatada.
Outras: reação de hipersensibilidade, anafilaxia, edema de extremidades, lupus eritematoso, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, otite média, bradicardia, vasculite cutânea, febre e hipotermia.

**Posologia e Modo de usar**
Os comprimidos de divalproato de sódio são para uso oral e devem ser ingeridos inteiros, sem ser mastigados ou triturados.
***Epilepsia:*** os comprimidos de divalproato de sódio são indicados como monoterapia e 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 (ver **Interações medicamentosas**).
***Crises parciais complexas:*** para adultos e crianças com idade igual ou superior a 10 anos.
***Monoterapia (tratamento inicial):*** o ácido valpróico não foi estudado sistematicamente como tratamento inicial. Os pacientes devem iniciar a terapia com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana, até atingir uma resposta clínica ótima. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores do que 60 mg/kg/dia. Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada, os níveis plasmáticos deverão ser dosados, para avaliação dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100 mcg/mL). Não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses maiores do que 60 mg/kg/dia. A probabilidade de trombocitopenia aumenta significativamente para uma concentração plasmática de vale de valproato acima de 110 mcg/mL, em mulheres, e 135 mcg/mL, em homens. O benefício da melhora do controle de crises com doses maiores deve ser avaliado em relação à possibilidade de uma maior incidência de reações adversas.
***Conversão para monoterapia:*** os pacientes devem iniciar o tratamento com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose pode ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima, seguindo as mesmas orientações para monoterapia. Em casos de uso de medicamentos antiepilépticos concomitantes 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 nos quais exista a preocupação de ocorrência de crises com a redução. A velocidade e duração desta redução dos medicamentos antiepilépticos concomitantes pode ser muito variável e os pacientes devem ser estritamente monitorizados durante este período, com relação a aumento da frequência das convulsões.
***Tratamento adjuvante:*** o divalproato de sódio pode ser adicionado ao regime de tratamento do paciente na dose de 10 a 15 mg/kg/dia. A dose pode ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana, até atingir uma resposta clínica ótima, seguindo as mesmas orientações para monoterapia. Se a dose diária exceder a 250 mg, ela deverá ser fracionada. Uma vez que o valproato pode interagir tanto com medicamentos antiepilépticos como com outros medicamentos (ver Interações medicamentosas), recomenda-se a determinação periódica da concentração plasmática dos medicamentos concomitantes, 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 convulsões ou até 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 (ver **Farmacologia clínica**). Uma vez que a dosagem do divalproato de sódio é titulada de forma ascendente, as concentrações sanguíneas de fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas (ver **Interações medicamentosas**). Os anticonvulsivantes não devem ser descontinuados abruptamente nos pacientes para os quais estes fármacos são administrados para prevenir convulsões do tipo grande mal, pois há grande possibilidade de precipitar um estado epiléptico, com subsequente hipóxia e risco à vida.
***Conversão de ácido valpróico para divalproato de sódio:*** em pacientes recebendo previamente ácido valpróico, o divalproato de sódio 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.
***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 um vale de 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 longo prazo de pacientes que melhoram durante o tratamento de um episódio agudo de mania, com o divalproato de sódio. Enquanto geralmente se aceita que o tratamento farmacológico após resposta na mania aguda seja desejável tanto para a manutenção da resposta, 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 meses.
***Enxaqueca:*** 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.

**Recomendações gerais de dosagem**
***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 (ver **Precauções e Advertências**).
***Eventos adversos relacionados à dose:*** a frequência de eventos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ³ 110mcg/mL (mulheres) e 135 mcg/mL (homens) (ver **Precauções e Advertências**). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser pesado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.
***Irritação gastrintestinal:*** pacientes que apresentam irritação gastrintestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação paulatina da dose, a partir de uma menor dose inicial.

**Superdosagem**
Doses de divalproato de sódio acima das recomendadas podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco e coma profundo. Fatalidades foram relatadas. No entanto, os pacientes se recuperaram a partir de níveis plasmáticos de divalproato de sódio tão altos quanto 2120 mcg/mL. Em situações de doses muito elevadas, a fração do medicamento não-ligado à proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma 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 pacientes com sonolência excessiva, a dose inicial deverá ser reduzida e reduções de dosagem ou descontinuação deverão ser consideradas (ver **Posologia e Modo de usar**).
Não há informação disponível suficiente para reconhecer a segurança e a eficácia do divalproato de sódio na profilaxia da enxaqueca em pacientes com idade superior a 65 anos. Num estudo duplo-cego, multicêntrico com valproato em pacientes idosos com demência (idade média=83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125 mg/dia para uma dose alvo de 20 mg/kg/dia. Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e, embora não estatisticamente significativa, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devidas à sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), houve consumo nutricional reduzido associado e perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior uréia 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 (ver **Posologia e Modo de usar**).

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

**IV- DIZERES LEGAIS**
**Farmacêutica Responsável:** Ana Luísa Coimbra de Almeida CRF RJ – n ° 13227
**Registro M.S.: 1.5651.0028**
**Fabricado por: CADILA HEALTHCARE LIMITED**
Sarkhej-Bavla N.H. No. 8 A – Moraiya, Tal Sanand, Dist. Ahmedabad 382 210 India

2028566

VERSÃO-01

**Zydus**
**Nikkho**
**Importado por:**
ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA.
Estrada Governador Chagas Freitas, 340
Ilha do Governador - Rio de Janeiro - RJ
CEP: 21932 - 820
CNPJ: 05.254.971/0001-81

**0800 282 11 27**
Serviço de Atendimento ao Cliente
www.zydusbrasil.com.br