

#ficha técnica

Insumo Farmacologicamente Ativo (IFA)

Divalproato de sódio



Elaborado por
Ruama Miranda
Ribeiro

Revisado por
Prof^a Jaise Silva
Ferreira

Indicações

Divalproato de sódio é indicado para o tratamento de episódios agudos de mania associados ao transtorno afetivo bipolar (TAB), com ou sem características psicóticas, em pacientes adultos; isoladamente ou combinado a outros medicamentos, no tratamento de pacientes (adultos e crianças acima de 10 anos) com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada quanto em associação com outros tipos de crises convulsivas, e no tratamento de quadros de ausência simples e complexa; prevenção da enxaqueca em pacientes adultos.

Farmacocinética

As concentrações plasmáticas máximas atingem seu pico em média 4h a 17h após a ingestão, sendo a biodisponibilidade absoluta em torno de 90% em comparação com a infusão endovenosa.

A ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração: a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40mcg/ml para 18,5% com concentração de 130mcg/ml.

A ligação proteica é reduzida em idosos, em

ficha técnica

Divalproato de sódio

pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros fármacos (ex.: ácido acetilsalicílico). A meia-vida terminal média para a monoterapia com valproato varia de 9h a 16h.

É metabolizado principalmente pela via hepática e eliminado pelos rins, todavia é importante considerar pacientes que tomam medicamento anticonvulsivante que seja indutor enzimático (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) irão depurar valproato mais rapidamente.

Devido a estas alterações na depuração, a monitorização das concentrações dos anticonvulsivantes deve ser intensificada, tanto na introdução quanto na descontinuação do tratamento.

Modo de usar

MANIA

Dose inicial recomendada:

25mg/kg/dia administrados uma única vez ao dia. A dose deve ser aumentada pelo médico o mais rápido possível para se atingir a dose terapêutica mais baixa capaz de produzir o efeito clínico desejado. Dose máxima recomendada: 60mg/kg/dia. Embora seja senso comum que o tratamento farmacológico após a resposta agu-

ficha técnica

Divalproato de sódio

da em mania seja desejável, tanto para a manutenção da resposta inicial quanto para a prevenção de novos episódios maníacos, não há dados obtidos sistematicamente para dar suporte aos benefícios de divalproato de sódio no tratamento prolongado (isto é, além de 3 meses).

EPILEPSIA:

Dose inicial recomendada

10mg-15mg/kg/dia (única exceção nas crises de ausência simples e complexas – 15mg/kg/dia). A dose pode ser aumentada pelo médico, de 5mg a 10mg/kg/semana até a obtenção da resposta clínica desejada, administrados uma vez ao dia. Dose máxima recomendada: 60mg/kg/dia.

Em caso de uso concomitante de medicamentos antiepilépticos, as dosagens desses podem ser reduzidas pelo médico em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada no começo do tratamento ou atrasada por uma a duas semanas em casos em que exista a preocupação de ocorrência de crises com a redução.

A velocidade e duração desta redução do medicamento antiepiléptico concomitante pode ser muito variável e os pacientes devem ser monitorados rigorosamente durante este período com relação a aumento da frequência

ficha técnica

Divalproato de sódio

das convulsões.

Interrupção do tratamento:

Os anticonvulsivantes não devem ser descontinuados abruptamente nos pacientes para os quais estes fármacos são administrados para prevenir convulsões tipo grande mal, pois há grande possibilidade de precipitar um estado de mal epilético, com subsequente má oxigenação cerebral e risco de morte. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser prejudicial ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

PREVENÇÃO DA ENXAQUECA

Dose inicial recomendada:

500mg uma vez ao dia (durante uma semana) sendo que alguns pacientes podem se beneficiar com doses de até 1000mg uma vez ao dia (após a primeira semana). Embora doses de divalproato de sódio diferentes de 1000mg uma vez ao dia não tenham sido avaliadas em pacientes com enxaqueca, a faixa de dose eficaz de divalproato de sódio comprimidos de liberação entérica varia de 500mg a 1000mg/dia nestes pacientes.

ficha técnica

Divalproato de sódio

A terapia deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista na prevenção da 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.

Não administrar o Divalproato de sódio concomitantemente com alimentos.

Mecanismo de ação

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).

Reações adversas

Náuseas, vômitos, queimação no estômago, dor de cabeça, falta de coordenação nos braços e pernas, queda passageira de cabelos, depressão ou agressividade, fraqueza muscular e mal estar relacionado ao fígado.

Se durante o tratamento você sentir dor abdominal, náusea, vômitos, e/ou diminuição do

ficha técnica

Divalproato de sódio

apetite e alterações no estado mental, o médico deverá ser consultado imediatamente, pois esses sintomas podem indicar pancreatite ou encefalopatia hiperamonêmica.

Interações medicamentosas:

Fármacos que reduzem a concentração do Divalproato de sódio:

- Fenitoína;
- Carbamazepina;
- Fenobarbital;
- Primidona;
- Meropenem;
- Rifampicina;
- Contraceptivos hormonais contendo estrogênio;
- Inibidores de protease;
- Colestiramina.

Fármacos que aumentam a concentração do Divalproato de sódio:

- Ácido acetilsalicílico;
- Felbamato.

Fármacos que tem sua concentração aumentada pelo Divalproato de sódio:

- Amitriptilina;

ficha técnica

Divalproato de sódio

- Carbamazepina;
- Diazepam;
- Etossuximiba;
- Lamotrigina;
- Fenobarbital;
- Fenitoína;
- Primidona;
- Tolbutamida;
- Varfarina;
- Zidovudina;
- Propofol;
- Nimodipino.

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

A administração concomitante de ácido valpróico e de topiramato foi associada com hiperamonemia, com ou sem encefalopatia.

Pode haver diminuição de valproato e aumento das crises epiléticas quando coadministrado com contraceptivos hormonais contendo estrogênio.

A coadministração de valproato e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia (redução no número de neutrófilos no sangue) ou leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue).

ficha técnica

Divalproato de sódio

Contraindicações:

Contraindicado para menores de 10 anos de idade. Também é contraindicado para uso por pacientes com: conhecida hipersensibilidade ao divalproato de sódio ou demais componentes da fórmula, doença ou disfunção no fígado significativas, conhecida Síndrome de Alpers-Huttenlocher e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir a Síndrome, distúrbio do ciclo da ureia (desordem genética rara que pode resultar em acúmulo de amônia no sangue) e porfiria (distúrbio genético raro que afeta parte da hemoglobina do sangue).

É contraindicado na prevenção da enxaqueca em mulheres grávidas e mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Dados sobre intoxicação

O uso de divalproato de sódio em mulheres grávidas ou com potencial para engravidar deve ser avaliado, pois tem sido associado a certos tipos de efeitos teratogênicos. Uma vez que o divalproato de sódio pode produzir depressão do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias que apre-

ficha técnica

Divalproato de sódio

sentam 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. Em caso de diagnóstico de insuficiência hepática, pancreatite, trombocitopenia e distúrbio do ciclo da ureia (DCU), o tratamento medicamentoso com o divalproato de sódio deverá ser monitorado ou descontinuado, de acordo com a recomendação médica.

Formas de apresentação comercial

Comprimido revestido de liberação prolongada de 250mg ou 500mg: embalagem com 30 comprimidos revestidos.

Nomes comerciais

Depacon®, Depakene®, Depakote Sprinkle®, Depakote ER®, Zylvalprex®.

ficha técnica

Divalproato de sódio

Referências

Divalproato de Sódio [Bula], Abbott Laboratórios do Brasil Ltda,2021;

Divalproato de Sódio [Bula], Ranbaxy Farmacêutica Ltda,2020.

Rang, H.P; Dale, M.M. Editora Elsevier, 8ª edição, 2016. Farmacologia Clínica;