



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

BULA DO PACIENTE

Divalcon ER (divalproato de sódio)

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

BULA PARA O PACIENTE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIVALCON ER
divalproato de sódio

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

DIVALCON ER (divalproato de sódio) comprimido revestido de liberação prolongada de 250 mg: embalagem com 6, 30 e 60 comprimidos revestidos.

DIVALCON ER (divalproato de sódio) comprimido revestido de liberação prolongada de 500 mg: embalagem com 6, 30 e 60 comprimidos revestidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de DIVALCON ER 250 mg contém:

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

Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, dióxido de silício, sorbato de potássio, cobertura Opadry e Opadry II.

Cada comprimido revestido de DIVALCON ER 500 mg contém:

divalproato de sódio..... 538,10 mg
(equivalente a 500 mg de ácido valproico)

Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, sorbato de potássio, cobertura Opadry e Opadry II.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Mania: DIVALCON ER é indicado para o tratamento de episódios agudos de mania associados ao transtorno afetivo bipolar (TAB), com ou sem características psicóticas, em pacientes adultos. Os sintomas típicos de um episódio de mania (período distinto de humor anormalmente e persistentemente elevado, expansivo ou irritável) incluem: agitação, diminuição da necessidade de sono, pensamentos acelerados, aceleração do ritmo da emissão das palavras, hiperatividade motora, fuga de ideias, grandiosidade, prejuízo da crítica, agressividade e possível hostilidade.

Epilepsia: DIVALCON ER é indicado 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. Ausência simples é definida como breve perda dos sentidos ou perda de consciência, acompanhada por determinadas descargas epiléticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. Ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

Prevenção da Enxaqueca: DIVALCON ER é indicado à prevenção da enxaqueca em pacientes adultos. Não há evidências de que seja útil no tratamento agudo de enxaquecas.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O divalproato de sódio é a substância ativa de DIVALCON ER. O divalproato de sódio é dissociado em íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

O tratamento com DIVALCON ER, em alguns casos, pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se alcançar os efeitos benéficos. Seu médico dará a orientação no seu caso.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

DIVALCON ER é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

DIVALCON ER 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 (DCU) – desordem genética rara que pode resultar em acúmulo de amônia no sangue;
- Porfiria – distúrbio genético raro que afeta parte da hemoglobina do sangue.

DIVALCON ER é contraindicado na prevenção da enxaqueca em mulheres grávidas e mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. Quando este medicamento é utilizado para prevenção da enxaqueca o risco de utilização em mulheres grávidas supera claramente qualquer possível benefício da droga.

Categoria de risco: X

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

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com DIVALCON ER.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Gerais: recomenda-se fazer contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente, pois pode haver alteração nas plaquetas e coagulação. O aparecimento de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação são indicativos para a redução da dose ou interrupção da terapia.

DIVALCON ER pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente. Foram relatadas alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de valproato.

Ideação suicida pode ser uma manifestação de transtornos psiquiátricos preexistentes e pode persistir até que ocorra remissão significativa dos sintomas. A supervisão de pacientes de alto risco deve acontecer durante a terapia medicamentosa inicial.

Hepatotoxicidade (toxicidade no fígado): houve casos fatais de insuficiência do fígado em pacientes recebendo ácido valproico, usualmente durante os primeiros seis meses de tratamento. Toxicidade no fígado grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, (estado de

apatia), inchaço facial, falta de apetite e vômito. Deve-se ter muito cuidado quando o medicamento for administrado em pacientes com história anterior de doença no fígado. 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 de desenvolver toxicidade no fígado. 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 do fígado significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção do fígado progrediu apesar da descontinuação do medicamento. Na presença destes sintomas, o médico deve ser imediatamente procurado.

Pancreatite (inflamação no pâncreas): pacientes e responsáveis devem estar cientes que dor abdominal, enjoo, vômito e/ou falta de apetite, podem ser sintomas de pancreatite. Na presença destes sintomas, você deve procurar o médico imediatamente, pois casos de pancreatite envolvendo risco à vida foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato. Alguns foram hemorrágicos, com rápida progressão dos sintomas iniciais ao óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, e outros após vários anos de uso. O índice de casos relatados excedeu o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU): foi relatada encefalopatia hiperamonêmica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue), algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia.

Hiperamonemia (excesso de amônia no organismo): foi relatado o excesso de amônia em associação com a terapia com valproato e pode estar presente mesmo com testes de função do fígado normais. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue inexplicável, estado de apatia, vômito e mudanças no status mental durante o tratamento com DIVALCON ER devem ser tratados imediatamente, e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia (queda de temperatura do corpo abaixo do normal). Se a amônia estiver elevada, o tratamento deve ser descontinuado. Elevações sem sintomas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma pelo médico. Se a elevação persistir a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

Comportamento e ideiação suicida: pacientes tratados com divalproato devem ser monitorados para emergências ou piora da depressão, comportamento ou pensamentos suicidas, e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento. Existem relatos de aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas nestes pacientes. Este risco foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepiléticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas): a trombocitopenia pode estar relacionada à dose. O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado pelo seu médico contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Hipotermia (queda da temperatura central do corpo para menos de 35°C): tem sido relatada associada à terapia com valproato, em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato em conjunto, após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do

tratamento em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia (estado de apatia), confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) do cérebro e do cerebelo, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Observou-se 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 em múltiplos órgãos: foram raramente relatadas após o início da terapia com o valproato em adultos e crianças (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora houvesse um número limitado de relatórios, muitos destes casos resultaram em hospitalização e pelo menos, uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio foram diversos. Os pacientes tipicamente, mas não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos. Outras manifestações associadas podem incluir aumento dos gânglios, inflamação no fígado (hepatite), anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades hematológicas (ex. aumento da concentração de eosinófilos, redução do número de plaquetas e quantidade baixa de neutrófilos no sangue), coceira, inflamação dos tecidos do rim, volume menor de urina, síndrome hepatorenal (envolvendo o fígado e os rins), dor nas articulações e fraqueza. 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 pelo médico.

Agravamento das convulsões: Assim como outras drogas antiepilépticas, alguns pacientes ao invés de apresentar uma melhora no quadro convulsivo, podem apresentar uma piora reversível da frequência e severidade do quadro convulsivo (incluindo o estado epiléptico) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, aconselha-se consultar o seu médico imediatamente.

Carcinogênese: o significado de achados carcinogênicos para humanos não é conhecido até o momento.

Mutagênese: houve algumas evidências de que a frequência de aberrações cromossômicas poderia estar associada com epilepsia.

Fertilidade: 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. Amenorreia (ausência de menstruação), ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso em idosos: uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.

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 medicamento devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso em crianças: a segurança e a eficácia do divalproato de sódio para o tratamento de mania aguda não foram estudadas em indivíduos abaixo de 18 anos, bem como também não foram avaliadas para a profilaxia da enxaqueca em indivíduos abaixo de 16 anos. Crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de toxicidade no fígado fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos.

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

- O medicamento não deve ser utilizado neste grupo 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.
- 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.
- 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.
- Durante a gestação, convulsões tônico-clônica maternais e estado epilético com hipóxia podem acarretar em risco de morte da mãe e do feto.

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.

Quando este medicamento é utilizado no tratamento de Mania e Epilepsia, o potencial benefício da droga em mulheres grávidas pode ser aceitável, apesar de seus riscos potenciais. A terapia com divalproato deve ser mantida somente após uma reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista.

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.

Más formações congênitas: estudos demonstraram que 10,73% das crianças filhas de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com valproato durante a gravidez sofreram com más formações congênitas. Esse risco é maior do que na população em geral (2-3%). 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 e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

Transtornos de desenvolvimento: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato intraútero pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O exato período gestacional predisposto 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 intraútero demonstraram até 30-40% de desenvolvimento tardio, 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 antiepiléticos.

Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato intraútero têm 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. Dados limitados sugerem que crianças expostas ao valproato intraútero podem estar mais predispostas a desenvolver sintomas de transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).

Seu médico deve garantir que tenha 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 de mães que utilizaram valproato durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com alteração dos fatores de coagulação. A afibrinogenemia (caso em que o sangue não coagula normalmente) também foi relatada e pode ser fatal.
- A contagem plaquetária, testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.
- Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos de mães que utilizaram valproato durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos de mães que utilizaram valproato durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação, hipercinesia, 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 o medicamento deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: 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 não fiquem sonolentos com o uso deste medicamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Aumento na depuração de valproato: ritonavir, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona).

Pouco efeito na depuração do valproato: antidepressivos.

Devido a essas alterações em sua depuração, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados.

Medicamentos com importante potencial de interação

ácido acetilsalicílico: valproato aumenta na presença de ácido acetilsalicílico.

antibióticos carbapenêmicos: redução significativa de valproato em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex., ertapenem, imipenem e meropenem).

felbamato: aumento de valproato quando coadministrado com felbamato.

rifampicina: aumento de valproato quando coadministrado com rifampicina.

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, cimetidina, ranitidina, clorpromazina, haloperidol, paracetamol, clozapina, lítio, lorazepam, olanzapina, rufinamida, contraceptivos orais esteroidais.

Medicamentos com importante potencial de interação

amitriptilina/nortriptilina: o uso concomitante de valproato e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. Considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.

carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): 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 valproato e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

diazepam: a coadministração de valproato aumentou a fração livre de diazepam.

etossuximida: o valproato inibe o metabolismo de etossuximida.

lamotrigina: a dose de lamotrigina deverá ser reduzida quando administrada em conjunto com valproato.

fenobarbital: o valproato inibe o metabolismo do fenobarbital. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade neurológica.

fenitoína: 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.

propofol: pode ocorrer interação clinicamente significativa entre valproato e propofol, levando a aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando concomitantemente ao valproato, a dose de propofol deve ser reduzida.

nimodipino: tratamento concomitante de nimodipino com ácido valproico pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.

tolbutamida: aumento de tolbutamida em pacientes tratados com valproato.

topiramato e acetazolamida: administração concomitante de valproato e topiramato ou acetazolamida foi associada a hiperamonemia (excesso de amônia no organismo), e/ou encefalopatia (alterações das funções do cérebro), além de hipotermia.

varfarina: valproato aumentou a fração de varfarina.

zidovudina: em alguns pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu após a administração de valproato.

quetiapina: 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).

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 (alterações das funções do cérebro), 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. Queda de temperatura do corpo abaixo do normal também pode ser uma manifestação de hiperamonemia. Na maioria dos casos, os sintomas e sinais são diminuídos com descontinuidade de uma ou outra droga. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.

Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial do fígado 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 solicitar avaliação médica se sinais e sintomas associados à encefalopatia hiperamonêmica, requerendo ocorrerem.

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.

Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15-30°C). Proteger da luz.

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade impresso na embalagem externa.

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

DIVALCON ER 250 mg: comprimidos ovaloides de coloração branco a quase branco.

DIVALCON ER 500 mg: comprimidos ovaloides de coloração cinza.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os comprimidos revestidos de DIVALCON ER são de uso oral e devem ser ingeridos uma única vez ao dia.

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, sem serem partidos, nem triturados, nem mastigados.

MANIA

Dose inicial recomendada: 25 mg/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: 60 mg/kg/dia.

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 obtidos sistematicamente para dar suporte aos benefícios de DIVALCON ER no tratamento prolongado (isto é, além de 3 meses).

EPILEPSIA

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

Dose máxima recomendada: 60 mg/kg/dia.

Em caso de uso concomitante de medicamentos antiepiléticos, as dosagens desses podem ser reduzidas pelo médico em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada no começo do tratamento com divalproato de sódio ou atrasada por uma a duas semanas em casos em que exista a preocupação de ocorrência de crises com a redução. A velocidade e duração desta redução do medicamento antiepilético concomitante pode ser muito variável e os pacientes devem ser monitorados rigorosamente durante este período com relação a aumento da frequência das convulsões. Seu médico dará a orientação necessária para o seu tratamento.

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: 500 mg uma vez ao dia (durante uma semana) sendo que alguns pacientes podem se beneficiar com doses de até 1000 mg uma vez ao dia (após a primeira semana). Embora doses de DIVALCON ER diferentes de 1000 mg 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 500 a 1000 mg/dia nestes pacientes.

A terapia com divalproato de sódio 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.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Este medicamento não deve ser partido, nem aberto e nem mastigado.**

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR O MEDICAMENTO?

Se você esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Entretanto, se estiver próximo do horário de tomar a próxima dose do medicamento, pule a dose esquecida.

Não tome dois comprimidos de uma única vez para compensar a dose esquecida.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A classificação da frequência das reações adversas deve seguir os seguintes parâmetros:

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
> 1/10 (> 10%)	muito comum
> 1/100 e ≤ 1/10 (> 1% e ≤ 10%)	comum (frequente)
> 1/1.000 e ≤ 1/100 (> 0,1% e ≤ 1%)	incomum (infrequente)
> 1/10.000 e ≤ 1/1.000 (> 0,01% e ≤ 0,1%)	rara
≤ 1/10.000 (≤ 0,01%)	muito rara

MANIA

Reações muito comuns (>10%):

Gerais: dor.

Gastrointestinais: dispepsia, náusea, vômito, diarreia.

Neurológicas/Psiquiátricas: sonolência, tontura.

Reações comuns (>1/100 e ≤1/10):

Gerais: lesões acidentais, fraqueza, dor nas costas, síndrome gripal, infecção, infecção fúngica.

Cardiovasculares: hipertensão (pressão alta).

Gastrointestinais: dor abdominal, constipação, boca seca, flatulência.

Hematológicas: equimose (mancha de sangue embaixo da pele).

Metabólicas/Nutricionais: edema (inchaço) periférico.

Musculoesqueléticas: mialgia (dor muscular).

Neurológicas/Psiquiátricas: marcha anormal, hipertonía (rigidez muscular), tremor.

Respiratórias: rinite.

Dermatológicas: prurido (coceira), rash (erupção cutânea).

Sensoriais: conjuntivite.

Urogenitais: infecção do trato urinário, vaginite (inflamação na vagina).

Outras populações de pacientes: desordens extrapiramidais.

EPILEPSIA

Crises Parciais Complexas (CPC)

Reações muito comuns (>10%):

Gerais: cefaleia, fraqueza.

Gastrointestinais: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, anorexia, dispepsia.

Hematológicas: trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue).

Neurológicas/Psiquiátricas: sonolência, tremor, tontura, diplopia (visão dupla), ambliopia/visão borrada, insônia, nervosismo.

Respiratórias: síndrome gripal, infecção respiratória.

Reações comuns (>1/100 e ≤1/10):

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

Cardiovasculares: taquicardia, pressão alta e palpitação.

Gastrointestinais: aumento do apetite, flatulência, vômito com sangue, arroto, inflamação do pâncreas e abscesso periodontal, dispepsia, constipação.

Hematológicas: manchas vermelhas não salientes da pele, equimose.

Metabólicos/Nutricionais: enzimas do fígado AST/TGO e ALT/TGP aumentadas, perda de peso, ganho de peso, edema periférico.

Musculoesqueléticas: dor muscular, contração muscular, dor nas articulações, câibra na perna, fraqueza muscular.

Neurológicas/Psiquiátricas: ansiedade, confusão, alteração na marcha, sensações cutâneas sem estimulação, aumento da rigidez muscular, incoordenação motora, alteração nos sonhos e transtorno de personalidade, amnésia (esquecimento), movimentos involuntários e rápidos do globo ocular, labilidade emocional, depressão.

Respiratórias: sinusite, tosse aumentada, pneumonia e sangramento nasal, bronquite, rinite, faringite, dispneia (falta de ar).

Dermatológicas: vermelhidão da pele, prurido e pele seca, alopecia (queda de cabelo).

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

Urogenitais: incontinência urinária, inflamação nos tecidos da vagina, cólica menstrual, ausência de menstruação e aumento do volume urinário.

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 episódios de mania com transtorno bipolar, ou em relatos espontâneos e de outras fontes, são listados a seguir:

Gerais: calafrios, calafrio com febre, aumento do nível de medicamento, febre, dor de cabeça, mal-estar, dor no pescoço, rigidez do pescoço.

Cardiovasculares: arritmia, hipertensão, hipotensão, palpitação, hipotensão postural.

Gastrointestinais: náusea, vômito e indigestão, diarreia, dor abdominal, prisão de ventre, problemas na gengiva (principalmente, o aumento da gengiva), falta de apetite com perda de peso, aumento do apetite com ganho de peso, obesidade, anorexia (distúrbio alimentar), disfagia (dificuldade de deglutição), eructação (arroto), incontinência fecal, gastroenterite (inflamação do estômago/intestino), glossite (inflamação da língua), sangramento gengival, hematêmese (vômito com sangue), úlcera oral, abscesso periodontal (ao redor do dente).

Neurológicas/Psiquiátricas: sedação, tremor, alucinações, falta de coordenação dos movimentos, dor de cabeça, movimentos involuntários e rápidos do globo ocular, visão dupla, movimentos espasmódicos involuntários, áreas sem visão dentro do campo de visão, dificuldade na articulação das palavras, vertigem, confusão, perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do organismo, vertigem, comprometimento da memória, desordem cognitiva e desordens extrapiramidais incluindo parkinsonismo, agitação, amnésia (esquecimento), reação catatônica, diplopia (visão dupla), hipocinesia, aumento dos reflexos, distúrbios do sono, discinesia tardia, instabilidade emocional, depressão, psicose, agressividade, hostilidade, hiperatividade psicomotora, agitação, distúrbio de atenção, comportamento anormal, desordem do aprendizado e deterioração do comportamento.

Casos raros: coma, alterações das funções do cérebro com febre, encefalopatia hiperamonêmica e agravamento das convulsões.

Dermatológicas: perda temporária de cabelo, problemas relacionados aos cabelos (como alterações de cor, anormalidades na textura e no crescimento dos cabelos), erupções cutâneas, fotossensibilidade, coceira generalizada, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson, alterações das unhas e leito ungueal,

lúpus eritematoso discoide, pele seca, eritema nodoso, furunculose, erupções maculopapulares, seborreia, sudorese.

Casos raros: doença cutânea potencialmente letal na qual a camada superior da pele desprende-se em camadas.

Respiratórias: bronquite, pneumonia, soluço.

Musculoesqueléticas: fraqueza, osteoporose (diminuição da massa óssea), osteopenia (diminuição da densidade óssea), artralgia (dor nas articulações), artrose, espasmos.

Hematológicas: redução do número de plaquetas no sangue, alteração do tempo de sangramento, pequeno ponto vermelho no corpo, hematomas, sangramento do nariz ou hemorragia, aumento relativo no número dos linfócitos, aumento do tamanho das hemácias, distúrbio na coagulação do sangue, diminuição de glóbulos brancos do sangue, aumento da concentração de eosinófilos no sangue, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, supressão da medula óssea, diminuição das células do sangue, anemia aplásica, agranulocitose e deficiência de enzimas, petéquias.

Hepáticas: pequenas elevações das enzimas transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) e de DHL.

Casos ocasionais: aumento de bilirrubina sérica, alterações de outras provas de função hepática.

Endócrinas: menstruação irregular, ausência de menstruação secundária, aumento das mamas, produção de leite fora do período pós-parto ou de lactação e inchaço da glândula parótida, hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, padrão masculino de calvície, e/ou aumento no nível de andrógenos), testes anormais da função da tireoide, incluindo hipotireoidismo, síndrome do ovário policístico.

Pancreáticas: inflamação no pâncreas aguda, incluindo raros casos fatais.

Metabólicas: excesso de amônia no organismo, redução do sódio no sangue, alteração da secreção do hormônio antidiurético, distúrbio da função excretora dos rins, diminuição das concentrações de carnitina, elevada concentração plasmática de glicina associada a evolução fatal, resistência à insulina, dislipidemia.

Urogenitais: micção noturna, insuficiência renal, nefrite túbulo-intersticial e infecção do trato urinário.

Reprodutividade: Infertilidade masculina incluindo azoospermia, análise do sêmen anormal, diminuição da contagem de espermatozoides, morfologia de espermatozoides anormal, aspermia e motilidade dos espermatozoides, cistite, dismenorreia, disúria, distúrbio menstrual, incontinência urinária, vaginite.

Sensoriais: perda auditiva (irreversível ou reversível), dor de ouvido, ambliopia (embaçamento visual), conjuntivite, surdez, olho seco, distúrbios oculares, dor ocular, fotofobia, alteração de paladar.

Neoplásicas benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos): Síndrome mielodisplásica (grupo de doenças do sangue).

Respiratórias, torácicas e mediastinais: acúmulo excessivo de fluido na cavidade pleural.

Outras: reação alérgica, reação alérgica grave, inchaço de extremidades, lúpus eritematoso, rabdomiólise, deficiência de biotina/biotinidase, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, inflamação no ouvido, diminuição na frequência cardíaca, inflamação da parede do vaso sanguíneo, febre e temperatura corporal menor que a normal.

PREVENÇÃO DA ENXAQUECA

Reações muito comuns (> 10%):

Gerais: infecção, fraqueza.

Gastrointestinais: náusea, dispepsia, diarreia, vômito.

Neurológicas/Psiquiátricas: sonolência, tontura.

Reações comuns (>1/100 e ≤1/10):

Gerais: dor nas costas, dor no peito, lesões acidentais, infecção viral, calafrios, edema facial, febre, mal-estar.

Cardiovasculares: dilatação dos vasos sanguíneos.

Gastrointestinais: dor abdominal, aumento do apetite, dispepsia, diarreia, vômito, alterações dentais, constipação, boca seca, flatulência, estomatite.

Hepáticas: elevação das enzimas do fígado ALT/TGP e AST/TGO.

Hematológicas: equimose (mancha de sangue sob a pele).

Metabólicas/Nutricionais: edema, inchaço periférico, ganho de peso.

Musculoesqueléticas: câibras nas pernas, dor muscular.

Neurológicas/Psiquiátricas: marcha anormal, tremor, hipertonia, nervosismo, tremor, vertigem, sonhos anormais, confusão, parestesia, desordem da fala, pensamentos anormais, depressão.

Respiratórias: faringite, rinite, dispneia (falta de ar), sinusite.

Dermatológicas: queda de cabelo, erupção cutânea, coceira.

Sensoriais: zumbido.

Urogenitais: metrorragia (sangramento uterino anormal que não se deve à menstruação).

Informe ao seu médico, cirurgião dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não tome doses superiores às recomendadas pelo médico.

Doses de DIVALCON ER acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio do coração, pressão baixa e colapso/choque circulatório e coma profundo. Nesses casos, o paciente deverá ser encaminhado imediatamente para cuidados médicos.

A presença de teor de sódio na formulação de DIVALCON ER pode resultar em excesso de sódio no sangue quando administrada em dose acima do recomendado.

Em situações de superdosagem, a hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma remoção significativa do medicamento. O benefício da lavagem gástrica ou vômito 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 sistema nervoso central, entretanto, como a naloxona pode, teoricamente reverter os efeitos antiepiléticos do valproato de sódio, deve ser usada com precaução em pacientes epiléticos.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0373

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

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



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Fabricado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro - RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

BU 02

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 atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 25/11/2016.



Histórico de alterações do texto de bula – DIVALCON ER

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
17/02/2017	Versão atual	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	Adequação à bula do medicamento de referência.	VP	DIVALCON ER: 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6/30/60 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6/30/60
01/02/2017	0174771/17-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	Submissão inicial no Bulário Eletrônico	VP	DIVALCON ER: 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6/30/60 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAST INC X 6/30/60