

Valproato de sódio

Prati-Donaduzzi

Xarope

50 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

valproato de sódio

Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Xarope de 50 mg/mL em embalagem com 1 frasco de 100 mL acompanhado de copo-medida.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL do xarope contém:

valproato de sódio.....57,624 mg*

*equivalente a 50 mg de ácido valproico.

veículo q.s.p.....1 mL

Excipientes: glicerol, sorbitol, sacarose, metilparabeno, propilparabeno, aroma de baunilha líquido, aroma de cereja líquido, corante vermelho n° 40, ácido clorídrico e água purificada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Epilepsia: este medicamento é indicado isoladamente ou em combinação a outros medicamentos, no tratamento de pacientes adultos e crianças acima de 10 anos com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises. Também é indicado isoladamente ou em combinação a outros medicamentos no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O valproato de sódio é a substância ativa deste medicamento que é convertido a ácido valproico e este se dissocia em íon valproato no trato gastrointestinal. O tratamento com este medicamento, 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?

Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com: conhecida hipersensibilidade ao valproato de sódio ou aos demais componentes da fórmula; conhecida Síndrome de Alpers-Huttenlocher e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir a Síndrome; doença no fígado ou disfunção no fígado significativa; distúrbios 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.

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

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

Este medicamento pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente.

Hepatotoxicidade (toxicidade do fígado)/Disfunção hepática: houve casos fatais de insuficiência do fígado em pacientes recebendo valproato de sódio, usualmente durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando o medicamento for administrado em pacientes com história anterior de doença no fígado. 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. 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 diminui 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 do 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, deve-se procurar o médico imediatamente, pois casos de pancreatite envolvendo risco à vida foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato de sódio. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, e outros após vários anos de uso. Houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato de sódio.

Pacientes com suspeita ou conhecida doença mitocondrial: insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome. Deve-se suspeitar de distúrbios relacionados à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma distúrbio relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa distúrbio. Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de distúrbio mitocondrial hereditária, o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Comportamento e ideação suicida: pacientes tratados com valproato de sódio devem ser monitorados para emergências ou piora da depressão, pensamentos sobre automutilação, comportamento ou pensamentos suicidas, e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento. Ideação suicida pode ser uma manifestação de distúrbios psiquiátricos preexistentes e pode persistir até que ocorra remissão significativa dos sintomas. 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. A supervisão de pacientes de alto risco deve acontecer durante a terapia medicamentosa inicial. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: o uso concomitante de INN com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado.

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

Hiperamonemia (excesso de amônia no organismo): foi relatado o excesso de amônia em associação com a terapia com valproato de sódio 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 este medicamento 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.

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 de sódio em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia.

Hipotermia (queda da temperatura central do corpo para menos de 35° C): tem sido relatada associada à terapia com valproato de sódio, 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) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da

exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: foram raramente relatadas após o início da terapia com o valproato de sódio em adultos e crianças. Os pacientes tipicamente, mas não exclusivamente, apresentaram febre e reações de sensibilidade na pele, com envolvimento de outros órgãos do corpo. Outras manifestações associadas podem incluir aumento dos gânglios, inflamação do fígado (hepatite), anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades no sangue, coceira, inflamação nos rins, diminuição do volume 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 de sódio deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado pelo médico.

Este medicamento contém: 2,5 g de sacarose a cada 5 mL de xarope. Isso deve ser levado em conta para pacientes com *Diabetes mellitus*. Pacientes com um problema hereditário raro de intolerância a frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de isomaltase-sacarase não devem tomar este medicamento. Pode ser prejudicial para os dentes; propilparabeno e metilparabeno que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas); sorbitol, pacientes com raros problemas hereditários de intolerância a frutose não devem tomar este medicamento.

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 epilético) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, aconselha-se consultar o seu médico imediatamente.

Aumento do risco de câncer: não é conhecido até o momento.

Aumento do risco de mutações: houve algumas evidências de que a frequência de aberrações cromossômicas poderia estar associada com epilepsia.

Fertilidade: a administração de valproato de sódio 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

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.

Crianças: a experiência com crianças com idade inferior a dois anos têm demonstrado um aumento de risco considerável de desenvolvimento de toxicidade no fígado fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, valproato de sódio só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o valproato de sódio tem um alto potencial de induzir doenças congênitas e crianças expostas ao produto durante a gravidez têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso.

Verificou-se que o valproato atravessa a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos. Seu médico deve assegurar que: as circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos; o potencial de gravidez seja avaliada para todas as pacientes do sexo feminino; a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de doenças congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso em crianças expostas ao produto durante a gravidez; a paciente tenha entendido a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade; a paciente seja aconselhada em relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com valproato de sódio; a paciente tenha entendido a necessidade de visitas regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em epilepsia; a paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de

interromper os métodos contraceptivos; a paciente tenha entendido os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato de sódio e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida; a paciente tenha recebido um guia do paciente.

Essas condições também devem ser avaliadas para mulheres que não são sexualmente ativas a não ser que o médico considere que existem razões convincentes que indiquem que não existe risco de gravidez.

Crianças e adolescentes do sexo feminino: o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informá-lo assim que a paciente utilizando valproato de sódio fique menstruada pela primeira vez (menarca); o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de doenças congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino; para essas pacientes, o médico especialista deve reavaliar anualmente a necessidade da terapia com valproato de sódio e considerar alternativas para o tratamento. Caso o valproato de sódio seja o único tratamento adequado, a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes e todas as outras medidas anteriormente descritas devem ser discutidas com a paciente e os pais/responsáveis. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes que a paciente esteja sexualmente ativa.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

Contraceção: mulheres em idade fértil que estejam utilizando valproato de sódio devem utilizar métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com o produto. Essas pacientes devem estar providas de informações completas quanto à prevenção a gravidez e devem ser orientadas quanto ao risco da não utilização de métodos contraceptivos efetivos. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz único (como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão quanto a escolha do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e aderência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenorreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisão tratamento: deve ser realizada preferencialmente com um médico especialista. O médico deve revisar o tratamento pelo menos anualmente quando o valproato de sódio foi a escolha mais adequada para a paciente. O médico deverá garantir que a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino.

Planejamento da gravidez: para a indicação de epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravidar, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com valproato de sódio e considerar alternativas terapêuticas. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos. Se a transição de tratamento não for possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto aos riscos do uso de valproato de sódio para o bebê para suportar a paciente quanto a decisão de fazer um planejamento familiar. Se, apesar dos riscos conhecidos de valproato de sódio na gestação e após uma avaliação cuidadosa levando em consideração tratamentos alternativos, em circunstâncias excepcionais a paciente grávida poderá receber valproato de sódio para o tratamento de epilepsia. Nesse caso recomenda-se que seja prescrita a menor dose eficaz, dividida em diversas doses menores a serem administradas durante o dia. É preferível a escolha da formulação de liberação prolongada para se evitar altos picos de concentração plasmática.

Caso a paciente engravidar, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternas e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte para a mãe e para o bebê. Todas as pacientes expostas ao valproato de sódio durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações. As evidências disponíveis não indicam que a suplementação com folato antes da gestação possa prevenir o risco de defeitos no tubo neural, que podem ocorrer em qualquer gestação.

O farmacêutico deve garantir que a paciente seja aconselhada a não descontinuar o tratamento com valproato de sódio e consultar o médico imediatamente caso esteja planejando engravidar ou engravidar.

Categoria de risco na gravidez: 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: filhos de mulheres com epilepsia expostas a monoterapia com valproato de sódio durante a gravidez apresentaram mais 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 dos rins, vias urinárias e genitálias, defeitos nos membros e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo. A exposição no útero ao valproato também pode resultar em deficiência/perda auditiva devido a malformações da orelha e/ou nariz (efeito

secundário) e/ou devido à toxicidade direta na função auditiva. Os casos descrevem surdez unilateral e bilateral ou deficiência auditiva. Monitoramento de sinais e sintomas de ototoxicidade é recomendado.

Transtornos de desenvolvimento: a exposição ao valproato de sódio durante a gestação pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato de sódio durante a gestação tem um maior risco de apresentar transtorno relacionado ao autismo em comparação com a população geral do estudo. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao valproato de sódio durante a gestação apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) comparado com a população em geral.

Risco em neonatos: casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas do sangue), hipofibrinogenemia (diminuição do fibrinogênio do sangue) e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. A afibrinogenemia (caso em que o sangue não coagula normalmente) também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos; casos de hipoglicemia (baixos níveis de açúcar no sangue) foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante o terceiro trimestre da gravidez; casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio 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 de sódio no último trimestre da gravidez.

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

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas: uma vez que este medicamento pode produzir alteração do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias com efeito semelhante, por exemplo álcool, os pacientes não devem realizar 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 do medicamento.

Interações medicamentosas: caso esteja tomando alguns dos medicamentos a seguir, informe seu médico antes de iniciar o uso de valproato de sódio. Ele dará a melhor orientação sobre como proceder.

Medicamentos que administrados junto ao valproato podem alterar sua depuração: ritonavir, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona): aumentam a depuração do valproato; **antidepressivos:** pouco efeito na depuração do valproato.

Medicamentos com importante potencial de interação quando usados junto ao valproato, levando a alterações das concentrações do valproato no sangue: ácido acetilsalicílico: a concentração de valproato no sangue pode aumentar; **antibióticos carbapenêmicos (ex: ertapenem, imipenem e meropenem):** pode levar a redução significativa de valproato no sangue; **contraceptivos hormonais contendo estrogênio:** pode haver diminuição de valproato no sangue e aumento das crises epiléticas; **felbamato:** pode levar ao aumento de valproato no sangue; **rifampicina:** pode levar ao aumento de valproato no sangue; **inibidores da protease (ex: lopinavir, ritonavir e outros):** podem diminuir os níveis de valproato no sangue; **colestiramina:** pode levar a uma diminuição nos níveis de valproato no sangue.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância: antiácidos, cimetidina, ranitidina, clorpromazina, haloperidol, paracetamol, clozapina, lítio, lorazepam, olanzapina, rufinamida.

Medicamentos com outras interações: amitriptilina/nortriptilina: o uso concomitante de valproato de sódio 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 sanguíneos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na administração em conjunto do valproato de sódio e da CBZ em pacientes epiléticos; **clonazepam:** o uso concomitante de valproato de sódio e de clonazepam pode levar a estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas; **diazepam:** a administração conjunta de valproato de sódio aumentou a fração livre de diazepam; **etossuximida:** o valproato de sódio inibe o metabolismo de etossuximida; **lamotrigina:** sua

dose deverá ser reduzida quando administrada em conjunto com valproato de sódio; **fenobarbital**: o valproato de sódio 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 de sódio 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 de sódio com fenobarbital; **propofol**: pode ocorrer interação significativa entre valproato de sódio e propofol, levando a aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando administrado em conjunto com valproato de sódio, a dose de propofol deve ser reduzida; **nimodipino**: tratamento em conjunto com valproato de sódio pode aumentar a concentração sanguínea de nimodipino até 50%; **tolbutamida**: aumento de tolbutamida em pacientes tratados com valproato de sódio; **topiramato e/ou acetazolamida**: administração em conjunto com valproato de sódio foi associada a hiperamonemia (excesso de amônia no organismo), e/ou encefalopatia (alterações das funções do cérebro), além de hipotermia (queda na temperatura do corpo abaixo do normal). Os sintomas de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva ou vômito. Pessoas com atividade mitocondrial alterada do fígado podem requerer maior atenção; **varfarina**: o valproato de sódio aumentou a fração de varfarina no sangue; **zidovudina**: em alguns pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu após a administração de valproato de sódio; **quetiapina**: a em conjunto com valproato de sódio pode aumentar o risco de neutropenia (redução no número de neutrófilos no sangue) ou leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue).

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: administrar o medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação gradual da dose a partir de um baixo nível de dose inicial pode evitar a irritação gastrointestinal.

Não ingerir valproato de sódio com bebidas alcoólicas.

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?

Você deve manter este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

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.

Este medicamento apresenta-se na forma de um xarope límpido, vermelho, com odor característico.

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 das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Posologia e Modo de usar

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil: a terapia com valproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista. O tratamento com valproato de sódio somente deve ser iniciado em crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes. O valproato de sódio deve ser prescrito e dispensado em conformidade com as medidas de prevenção à gravidez, vide **QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

Epilepsia: dose inicial recomendada: 10-15 mg/kg/dia (única exceção nas crises de ausência - 15 mg/kg/dia). A dose deve ser aumentada, pelo médico, de 5 a 10 mg/kg/semana até a obtenção da resposta desejada, administrados em doses diárias divididas (2 a 3 vezes ao dia) para alguns pacientes. Dose máxima recomendada: 60 mg/kg/dia. Em caso de uso em conjunto com 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 com valproato 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 antiepiléptico concomitante pode ser muito variável e os pacientes devem ser monitorados rigorosamente durante este período com relação a aumento da frequência das convulsões. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma dividida. 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 epiléptico, 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. Medicamentos antiepilépticos não deverão ser descontinuados abruptamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para prevenir crises mais graves, devido à alta possibilidade de desenvolvimento de estado epiléptico com falta de oxigênio e risco à vida.

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de valproato de sódio 15 mg/kg/dia:

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Número de medidas de 5 mL de xarope		
		Primeira dose do dia	Segunda dose do dia	Terceira dose do dia
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE 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 duas doses 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
Não pode ser estimada	desconhecida

Sistemas	Frequência	Reação adversa
Alterações congênicas, hereditárias e genéticas		Más formações congênicas e distúrbios de desenvolvimento – vide O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Advertências e precauções.
	Desconhecida	Porfiria aguda
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia, trombocitopenia púrpura
	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplástica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia, inibição da agregação plaquetária
Investigações	Comum	Aumento de peso, perda de peso
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase ¹ , aumento do aspartato aminotransferase, aumento creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo ¹ , aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga, anormalidade de testes de função do fígado ¹ , aumento de iodo ligado à proteína, diminuição da contagem de glóbulos brancos
	Desconhecida	Aumento de bilirrubina sérica ¹ , diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide

Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência, tremor
	Comum	Amnésia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia ² , hipercinesia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão ³ , estupor, discinesia tardia, alteração na visão
	Desconhecida	Asteríxis, atrofia cerebelar ⁴ , atrofia cerebral ⁴ , desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkinsonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas, sedação ⁵
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido
	Incomum	Surdez ⁶ , distúrbio auditivo, hiperacusia, vertigem
	Desconhecida	Dor de ouvido
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia, epistaxe
	Desconhecido	Efusão pleural
Alteração gastrointestinal	Muito comum	Náusea ⁷
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia ⁷ , flatulência, vômitos ⁷
	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite ⁸ , tenesmo retal, hipersecreção salivar
	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofia gengivais, aumento da glândula parótida
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematuria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária
	Desconhecida	Enurese, síndrome Fanconi ⁹ , falência renal, nefrite do túbulo-intersticial
Alteração nos tecidos e pele	Comum	Alopecia ¹⁰ , equimose, prurido, rash cutâneo
	Incomum	Acne, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias, seborreia
	Desconhecida	Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (Síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica
Alteração nos tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum	Espasmo muscular, convulsão muscular, fraqueza muscular
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico
Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo ¹¹ , hipotireoidismo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético
Alteração do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite, aumento do apetite
	Incomum	Hipercalemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteinemia
	Desconhecida	Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, resistência à insulina, obesidade
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele
	Desconhecido	Síndrome mielodisplástica
Desordens vasculares	Incomum	Hipotensão ortostática, Pallor, desordem vascular periferal, vasodilatação
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum	Astenia
	Comum	Alteração na marcha, edema periférico
	Incomum	Dor no peito, edema facial, pirexia
	Desconhecida	Hipotermia
Alteração hepatobiliar	Desconhecida	Hepatotoxicidade
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Incomum	Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia, hemorragia vaginal
	Desconhecida	Aumento das mamas, galactorreia, infertilidade masculina ¹² , menstruação irregular, ovário policístico

Alteração psiquiátrica	Comum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal
	Incomum	Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade, transtorno de personalidade
	Desconhecido	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de aprendizagem, transtorno psicótico
Alteração cardíaca	Incomum	Bradycardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia, diplopia
	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose, fotofobia, deficiência visual
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade
Infecção e infestações	Comum	Infecção
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite, sinusite
	Desconhecida	Otite média, pneumonia, infecção do trato urinário
Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão

¹ Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.

² Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com valproato de sódio sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.

³ Considerar crises graves, vide **O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Advertências e precauções.**

⁴ Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.

⁵ Observado que pacientes recebendo somente valproato de sódio mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepilépticos.

⁶ Reversíveis ou irreversíveis.

⁷ Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.

⁸ Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.

⁹ Observada primariamente em crianças.

¹⁰ Reversíveis.

¹¹ Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrógeno.

¹² Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de esperma, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.

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 DESTES MEDICAMENTO?

Não tome doses superiores às recomendadas pelo médico. Doses muito altas podem causar alteração de consciência podendo chegar ao coma. Doses de valproato de sódio acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio do coração, pressão baixa e colapso/choque circulatório e coma profundo. Nesses casos, a pessoa deverá ser encaminhada imediatamente para cuidados médicos.

A presença de teor de sódio nas formulações de valproato de sódio pode resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

Em situações de superdosagem, a hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significativa remoção da substância. 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 do fluxo urinário adequado. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato de

sódio sobre o sistema nervoso central, entretanto, como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato de sódio, deve ser usada com precaução em pacientes epilépticos.

A presença de teor de sódio nas formulações de valproato de sódio pode resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

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.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0234

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi

CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo – PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor

0800-709-9333

cac@pratidonaduzzi.com.br

www.pratidonaduzzi.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 18/02/2020.



Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/1	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 1 frasco de 100 mL acompanhado de copo-medida
30/01/2020	0303938/20-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 1 frasco de 100 mL acompanhado de copo-medida
23/05/2019	0460701/19-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 1 frasco de 100 mL acompanhado de copo-medida
27/09/2018	0938861/18-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 1 frasco de 100 mL acompanhado de copo-medida
28/06/2018	0519192/18-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Embalagem com 1 frasco de 100 mL acompanhado de copo-medida

17/07/2017	1481372/17-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 1 frasco de 100 mL acompanhado de copo-medida
18/11/2016	2505449/16-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Embalagem com 1 frasco de 100 mL acompanhado de copo-medida
23/05/2016	1798870/16-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 1 frasco de 100 mL acompanhado de copo-medida
03/03/2016	1323174/16-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Embalagem com 1 frasco de 100 mL acompanhado de copo-medida
28/07/2015	0667138/15-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 1 frasco de 100 mL acompanhado de copo-medida

							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		
03/02/2015	0100446/15-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 1 frasco de 100 mL acompanhado de copo-medida
20/05/2014	0392735/14-1	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	Embalagem com 1 frasco de 100 mL acompanhado de copo-medida.