valproato de sódio

Medicamento genérico - lei 9787/99

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

• APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido de liberação entérica de 500 mg. Embalagem com 50 comprimidos revestidos.

• VIA ORAL

• USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

• COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

valproato de sódio.....576,20 mg

(equivalente a 500 mg de ácido valproico)

Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, povidona, talco, estearato de magnésio, ftalato de hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, citrato de trietila, álcool etílico e água.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? Epilepsia: O **valproato de sódio** 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 que é convertida a ácido valproico e este se dissocia em íon valproato no trato gastrointestinal. O tratamento com **valproato de sódio**, em alguns casos, pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se alcançar os efeitos benéficos. Seu médico dará a orientação no seu caso.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? valproato de sódio é contraindicado para menores de 10 anos de idade. valproato de sódio 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.
• Deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida como hipocarnitinemia não corrigida.

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, 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.

O **valproato de sódio** 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 incluindo distúrbios mitocondriais, como deficiência de carnitina, distúrbios do ciclo da ureia, mutações no gene POLG (ver item 4**. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**), 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.

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 desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado a encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epiléptico na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária, o **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.

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**.

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 transtornos psiquiátricos preexistentes e pode persistir até que ocorra remissão significante 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 antiepilépticos 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 ácido valpróico 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.

Uso em homens com potencial reprodutivo: um estudo observacional retrospectivo demonstrou um risco aumentado de distúrbios do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com valproato no momento da concepção em comparação com aquelas tratadas com lamotrigina ou levetiracetam (ver sessão de Gravidez).

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 **valproato de sódio** 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 de amônia sem sintomas 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) e risco de Hiperamonemia: 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.

Pacientes com risco de hipocarnitinemia (deficiência de carnitina): A administração de valproato pode desencadear a ocorrência ou agravamento de hipocarnitinemia que pode resultar em hiperamonemia (que pode levar a encefalopatia hiperamonêmica). Outros sintomas como toxicidade hepática, hipoglicemia hipocetótica, miopatia incluindo cardiomiopatia, rabdomiólise e síndrome de Fanconi foram observados, principalmente em pacientes com fatores de risco para hipocarnitinemia ou hipocarnitinemia preexistente.

Pacientes com risco aumentado de hipocarnitinemia quando tratados com valproato incluem pacientes com distúrbios metabólicos, como distúrbios mitocondriais relacionados à carnitina, deficiência na ingestão nutricional de carnitina, pacientes com menos de 10 anos de idade, uso concomitante de medicamentos conjugados com pivalato ou de outros antiepilépticos.

O médico deve ser informado sobre quaisquer sinais de hiperamonemia, como ataxia, alteração da consciência, vômitos, para investigação adicional. A suplementação de carnitina deve ser considerada quando forem observados sintomas de hipocarnitinemia.

Hipotermia (queda da temperatura central do corpo para menos de 35ºC): 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 hepatorrenal (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.

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.

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. Nos poucos casos em que o valproato foi trocado / descontinuado ou a dose diária reduzida, a diminuição em potencial de fertilidade masculina foi relatada como reversível na maioria, mas não em todos os casos, e concepções bem-sucedidas também foram observadas. 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 experiência com crianças com idade inferior a dois anos tem 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 avaliado 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;

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 valproato de sódio.

Contracepção: 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 à 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 engravide, 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 à 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 engravide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternais 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 engravide.

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.

Risco para filhos de pais tratados com divalproato de sódio: filhos de homens tratados em monoterapia com divalproato no momento da concepção apresentaram um risco aumentado de distúrbios do neurodesenvolvimento em comparação com aqueles tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

Más formações congênitas decorrentes da exposição no útero: 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 de sódio** pode resultar em má formação ocular que foram reportados juntamente com outras más formações congênitas. Essa má formação ocular pode afetar a visão.

A exposição no útero ao **valproato de sódio** 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 mental decorrentes da exposição no útero: 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 predisposto 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 têm um maior risco de apresentar transtorno relacionado ao autismo em comparação com a população geral. 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.

Lactação: 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 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 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 de sódio, 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 significante de valproato no sangue.

Colestiramina: pode levar a uma diminuição nos níveis de valproato no sangue.

Contraceptivos hormonais contendo estrogênio: pode haver diminuição de valproato no sangue e aumento das crises epilépticas.

Felbamato: pode levar ao aumento de valproato no sangue.

Dipirona: pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar na eficácia clínica do valproato potencialmente diminuída. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (convulsão controle ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato conforme apropriado.

Metotrexato: Alguns relatos de casos descrevem uma diminuição significativa dos níveis séricos de valproato após a administração de metotrexato, com ocorrência de convulsões. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle de convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato conforme apropriado.

Inibidores da protease (ex: lopinavir, ritonavir e outros): podem diminuir os níveis de valproato no sangue.

Rifampicina: pode levar ao aumento de valproato no sangue.

Medicamentos conjugados com pivalato: Administração concomitante de medicamentos conjugados com pivalato e valproato que diminuem os níveis de carnitina (como cefditoreno pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam e pivampicilina) podem desencadear a ocorrência de hipo-

carnitinemia (ver item 4**. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**). Administração concomitante destes medicamentos com valproato não é recomendada. Pacientes nos quais a coadministração não pode ser evitada devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de hipocarnitinemia.

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 epilépticos.

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 significante 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**.

Canabidiol: em pacientes de todas as idades que recebem canabidiol concomitantemente com doses de 10 a 25 mg/kg e valproato, estudos clínicos relataram aumentos da ALT três vezes maiores que o limite normal superior em 19% desses pacientes. Interação medicamentosa entre valproato e canabidiol pode resultar em um risco aumentado de elevação das transaminases hepáticas (enzimas do fígado) (ver item 4**. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**). O monitoramento hepático adequado deve ser exercido quando o valproato é usado com canabidiol e redução de doses ou descontinuação devem ser consideradas em caso de anomalias significativas dos parâmetros hepáticos.

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: 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? Conservar **valproato de sódio** 500 mg comprimidos revestidos em temperatura ambiente (15 - 30ºC) e 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.

Características do medicamento

O **valproato de sódio** é apresentado sob a forma de comprimido revestido amarelo elíptico, biconvexo, liso, contendo núcleo branco a levemente amarelado.

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? Os comprimidos de **valproato de sódio** deverão ser engolidos inteiros, sem mastigar, para evitar irritação local da boca e garganta.

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 conforme descrito no item **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?** e **4. 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 15mg/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 outros 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 300 mg ou 500 mg (conforme a prescrição médica), 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** 15mg/kg/dia:

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Número de comprimidos 300mg		
		Primeira Dose do Dia (ex.: 7 horas)	Segunda Dose do Dia (ex.: 15 horas)	Terceira Dose do Dia (ex.: 23 horas)
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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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 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**
Não pode ser estimada	**Desconhecida**

Sistemas	Frequência	Reação adversa
Alterações congênitas, hereditárias e genéticas	Más formações congênitas e distúrbios de desenvolvimento - ver item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	
	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 da 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	Morfologia adquirida de Pelger-Huet[13]
		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	Asterixis, 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.
	Desconhecida	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, hipertrofias gengivais, aumento da glândula parótida.
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematúria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária.
	Desconhecida	Enurese, síndrome de 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 de 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, hipocarnitinemia (ver itens 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?), resistência à insulina, obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele.
	Desconhecida	Síndrome mielodisplásica.
Desordens vasculares	Incomum	Hipotensão ortostática, palidez, 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, galactorréia, 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.
	Desconhecida	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de aprendizagem, transtorno psicótico.
Alteração cardíaca	Incomum	Bradicardia, 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 e verificar item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?

[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.

[13] Casos isolados de morfologia adquirida de Pelger-Huet.

Reconhecer isso é crucial para a descontinuação dos valproatos, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.

População pediátrica

O perfil de segurança do valproato na população pediátrica é comparável ao dos adultos, mas alguns efeitos adversos as reações são mais graves ou observadas principalmente na população pediátrica. Existe um risco particular de lesão hepática grave em bebês e crianças pequenas, especialmente com idade inferior a três anos. Crianças pequenas também estão em risco particular de pancreatite. Esses riscos diminuem com o aumento da idade (consulte a Seção 4).

Transtornos psiquiátricos, como agressão, agitação, perturbação da atenção, comportamento anormal, hiperatividade psicomotora e distúrbio de aprendizagem são observados principalmente na população pediátrica.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à 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 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.

Em caso de superdosagem de valproato resultando em hiperamonemia, a carnitina pode ser administrada por via intravenosa para tentar normalizar os níveis de amônia.

Em situações de superdosagem, a hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou o 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.

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

Registro MS 1.0974.0258
Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr. CRF-SP nº 5143

Fabricado por Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.
Rua Solange Aparecida Montan 49 Jandira SP 06610-015
CNPJ 49.475.833/0014-12 Indústria Brasileira

biolab GENÉRICOS

Registrado por Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.
Av Paulo Ayres 280 Taboão da Serra SP 06767-220
CNPJ 49.475.833/0001-06 SAC 0800 724 6522 Indústria Brasileira

Comercializado por Biolab Farma Genéricos Ltda.
Pouso Alegre MG

ME493407 - Dim.: 700 x 285 mm

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/10/2023.