

VALPAKINE[®]

(valproato de sódio)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Solução Oral

200 mg/mL

VALPAKINE®
valproato de sódio

APRESENTAÇÃO

Solução oral (200 mg/mL): frasco com 40 mL + seringa graduada.

USO ORAL. USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

VALPAKINE 200 mg/mL

Cada mL da solução oral contém 200 mg de valproato de sódio.

Excipientes: ureia, hidróxido de sódio e água purificada.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

VALPAKINE é destinado ao tratamento das epilepsias generalizadas ou parciais.

Generalizadas primárias: pequeno mal, grande mal, epilepsias mioclônicas.

Generalizadas secundárias: West (síndrome epilética), Lennox-Gastaut.

Parciais: de sintomatologia simples e/ou complexa (formas psicossensoriais, psicomotoras), bem como as epilepsias parciais benignas.

Formas mistas: VALPAKINE também é indicado nos distúrbios do comportamento ligados à epilepsia, no tratamento das convulsões febris na infância, em casos de alto risco e que já tenham apresentado convulsões.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

VALPAKINE é um medicamento que possui em sua fórmula o valproato de sódio, substância que atua na eliminação dos sintomas da epilepsia.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

VALPAKINE é contraindicado nas seguintes situações:

- **Tratamento da epilepsia**

- na gravidez, a menos que não exista tratamento alternativo adequado (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

- em mulheres com potencial para engravidar, a menos que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Todas as indicações

VALPAKINE é contraindicado para uso por pacientes com:

- **Hipersensibilidade (alergia) ao valproato de sódio;**
- **Hepatite (inflamação do fígado) aguda ou crônica;**
- **antecedente pessoal ou familiar de hepatite severa (inflamação do fígado), especialmente medicamentosa;**
- **doença rara chamada porfiria hepática;**
- **doença mitocondrial causada por mutações no gene nuclear que codifica a enzima mitocondrial polimerase γ (POLG, por exemplo, síndrome Alpers-Huttenlocher) e em crianças menores de dois anos de idade com suspeita de ter um distúrbio relacionado com POLG (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertências”);**
- **distúrbio conhecido do ciclo da ureia (ciclo de reações das enzimas do organismo) (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento? - Precauções”).**

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

ADVERTÊNCIAS

Programa de Prevenção da Gravidez:

O valproato tem um alto potencial teratogênico e as crianças expostas in utero ao valproato têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios do neurodesenvolvimento (vide “Gravidez”).

VALPAKINE está contraindicado nas seguintes situações:

Tratamento da epilepsia

- na gravidez, a menos que não haja tratamento alternativo adequado (vide “Contraindicação” e “Gravidez”).
- em mulheres com potencial para engravidar, a menos que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas (vide “Contraindicação” e “Gravidez”).

Condições do Programa de Prevenção da Gravidez:

O prescritor deve assegurar que:

- circunstâncias individuais são avaliadas em cada caso e discutidas com o paciente. Isso é para garantir o envolvimento do paciente e a compreensão das opções terapêuticas, juntamente com os riscos e as medidas necessárias para mitigar os riscos.
- o potencial de gravidez é avaliado para todos os pacientes do sexo feminino.
- o paciente compreende e reconhece os riscos de malformações congênitas e distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo a magnitude desses riscos em crianças expostas ao valproato no útero.
- o paciente compreende a necessidade de se submeter a um teste de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessário.
- o paciente é aconselhado em relação à contracepção, e que o paciente é capaz de cumprir a necessidade de usar contracepção efetiva (ver subseção contracepção deste aviso), sem interrupção durante toda a duração do tratamento com valproato.
- o paciente compreende a necessidade de uma revisão regular (pelo menos anual) do tratamento por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia.
- a paciente compreende a necessidade de consultar seu médico assim que ela estiver planejando a gravidez, para garantir uma discussão oportuna e mudar para opções alternativas de tratamento antes da concepção, e antes que a contracepção seja interrompida.
- o paciente compreende a necessidade de consultar urgentemente seu médico em caso de gravidez.
- o paciente recebeu o guia do paciente.
- o paciente reconheceu que entendeu os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato (Formulário Anual de Reconhecimento de Risco).

Estas condições também dizem respeito a mulheres que não são sexualmente ativas, a menos que o prescritor considere que existem razões convincentes para indicar que não há risco de gravidez.

O farmacêutico ou outro profissional de saúde deve assegurar que:

- o cartão do paciente seja fornecido com todas as dispensas de valproato e os pacientes compreendem seu conteúdo.

- os pacientes sejam aconselhados a não interromper a medicação com valproato e a contactar imediatamente um especialista em caso de gravidez planeada ou suspeita.

Crianças do sexo feminino:

- Os prescritores devem assegurar que os pais / cuidadores de crianças do sexo feminino compreendam a necessidade de contactar o especialista, uma vez que a criança do sexo feminino usando valproato experimenta a menarca.
- O prescritor deve assegurar que os pais / cuidadores de crianças do sexo feminino que experimentaram a menarca recebam informações abrangentes sobre os riscos de malformações congênicas e distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo a magnitude desses riscos em crianças expostas ao valproato no útero.
- Em pacientes que experimentaram a menarca, o especialista em prescrição deve reavaliar a necessidade de terapia com valproato anualmente e considerar opções alternativas de tratamento. Se o valproato for o único tratamento adequado, deve-se discutir a necessidade de usar contraceptivos eficazes e todas as outras condições do programa de prevenção da gravidez. Todo esforço deve ser feito pelo especialista para mudar as crianças do sexo feminino para um tratamento alternativo antes que elas atinjam a maioridade.

Teste de gravidez

A gravidez deve ser excluída antes do início do tratamento com valproato. O tratamento com valproato não deve ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar sem um teste de gravidez negativo (exame de sangue), confirmado por um prestador de cuidados de saúde, para excluir o uso não intencional na gravidez.

Contraceção

As mulheres em idade fértil que recebem valproato prescrito devem usar contraceptivos eficazes, sem interrupção durante toda a duração do tratamento com valproato. Estes pacientes devem receber informações abrangentes sobre a prevenção da gravidez e devem ser encaminhados para orientação contraceptiva se não estiverem usando métodos contraceptivos eficazes. Deve ser utilizado pelo menos um método de contracepção eficaz (preferencialmente uma forma independente do usuário, como um dispositivo intra-uterino ou implante) ou duas formas complementares de contracepção, incluindo um método de barreira. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso, ao escolher o método de contracepção envolvendo o paciente na discussão, para garantir seu engajamento e cumprimento das medidas escolhidas. Mesmo que ela tenha amenorréia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisões anuais de tratamento por um especialista:

O especialista deve, pelo menos, revisar anualmente se o valproato é o tratamento mais adequado para o paciente. O especialista deve discutir o formulário anual de reconhecimento de riscos, no início e durante cada revisão anual e garantir que o paciente entendeu seu conteúdo.

Planejamento da gravidez.

Para a indicação de epilepsia, se uma mulher estiver planejando engravidar, um especialista com experiência no tratamento da epilepsia deve reavaliar a terapia com valproato e considerar opções alternativas de tratamento. Todo esforço deve ser feito para mudar para tratamento alternativo apropriado antes da concepção, e antes que a contracepção seja descontinuada (vide “Gravidez”). Se a mudança não for possível, a mulher deve receber mais aconselhamento sobre os riscos do valproato para o feto, para apoiar sua tomada de decisão informada em relação ao planejamento familiar. **Em caso de gravidez:**

Se uma mulher usando valproato engravidar, ela deve ser imediatamente encaminhada a um especialista para reavaliar o tratamento com valproato e considerar opções alternativas. Os pacientes com uma gravidez exposta a valproato e os seus parceiros devem ser encaminhados para um especialista com experiência em teratologia / medicina pré-natal para avaliação e aconselhamento sobre a gravidez exposta (vide “Gravidez”).

Materiais educativos:

Para ajudar os profissionais de saúde e os pacientes a evitar a exposição ao valproato durante a gravidez, a empresa detentora do registro forneceu materiais educativos para reforçar as advertências e fornecer orientações relativamente à utilização de valproato em mulheres com potencial para engravidar e os detalhes do programa de prevenção da

gravidez. Um guia do paciente e um cartão do paciente devem ser fornecidos a todas as mulheres em idade fértil usando valproato.

Um formulário de reconhecimento de risco precisa ser usado no momento do início do tratamento e durante cada revisão anual do tratamento com valproato pelo especialista, e quando uma mulher estiver planejando uma gravidez ou está grávida

Lesões graves no fígado

– Condições de ocorrência:

Lesões severas no fígado foram excepcionalmente relatadas.

A experiência demonstra que, especialmente em casos de terapia anticonvulsivante múltipla, neonatos e crianças com menos de 3 anos de idade com epilepsia grave, principalmente epilepsia associada a lesões cerebrais, retardo mental e/ou doença metabólica congênita ou degenerativa, possuem maior risco de lesões hepáticas severas. A partir de 3 anos de idade, a incidência diminui de forma significativa, progressivamente com a idade.

Na grande maioria dos casos, esses comprometimentos hepáticos foram observados durante os 6 primeiros meses de tratamento.

– Sinais sugestivos:

O diagnóstico precoce de dano hepático ou pancreático baseia-se principalmente nos sintomas clínicos.

Particularmente convém considerar (especialmente nos pacientes que apresentam risco), dois tipos de manifestações que podem preceder a icterícia (pele amarelada):

- Sintomas não específicos, geralmente de aparecimento súbito, como astenia (fraqueza), anorexia (redução ou perda do apetite), letargia (torpor ou entorpecimento), sonolência, são geralmente acompanhados de vômitos repetidos e dores abdominais.
- Em pacientes com epilepsia, recorrência de crises epiléticas.

Caso você apresente esses sintomas procure o médico imediatamente para que ele possa fazer além do exame clínico, a execução imediata de uma avaliação laboratorial da função do seu fígado.

– Detecção: antes do início e durante os primeiros 6 meses de tratamento, o acompanhamento da função do fígado deverá ser feito periodicamente.

Inflamação no pâncreas

Inflamação severa do pâncreas foi raramente reportada. As crianças possuem um risco particular que diminui com o aumento da idade. Crises epiléticas severas, problemas neurológicos ou terapia anticonvulsivante podem ser fatores de risco. Disfunções hepáticas com pancreatite aumentam o risco de consequências fatais.

Caso você apresente dor abdominal aguda você deve procurar imediatamente avaliação médica. Em caso de pancreatite diagnosticada, VALPAKINE deve ser descontinuado.

Medicamentos contendo estrógeno

O valproato não reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais.

No entanto, os medicamentos contendo estrógeno, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrógeno, podem resultar na diminuição da concentração no sangue do valproato e potencialmente na diminuição da eficácia do valproato. Os médicos prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle de convulsões) ao iniciar ou descontinuar medicamentos contendo estrógeno (vide “Interações Medicamentosas”).

Comportamentos e intenções suicidas

Os pacientes que apresentam sinais de comportamentos ou intenções suicidas devem ser monitorados, e tratamento apropriado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

Agentes carbapenêmicos (uma classe de antibióticos de uso hospitalar)

O uso concomitante de valproato de sódio e agentes carbapenêmicos não é recomendado (vide “Interações Medicamentosas”).

Pacientes com doença mitocondrial conhecida ou suspeita

O valproato pode desencadear ou agravar sinais clínicos de doenças mitocondriais subjacentes causadas por mutações do DNA mitocondrial, bem como o gene nuclear codificado POLG. Em particular, insuficiência hepática aguda e as mortes relacionadas com o fígado têm sido associados ao tratamento com valproato numa taxa mais elevada em pacientes com síndromes neurometabólicas hereditárias causadas por mutações no gene da enzima mitocondrial polimerase γ (POLG; por exemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher).

Distúrbios relacionados ao POLG devem ser investigados em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos deste distúrbio, incluindo, mas não limitado a encefalopatia sem explicação, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado epilético, atrasos de desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia axonal sensitivo-motora, ataxia cerebelar (miopatia), oftalmoplegia, ou enxaqueca complicada com aura occipital. Teste de mutação POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para a avaliação diagnóstica de tais distúrbios (vide “Quando não devo usar este medicamento?”).

Agravamento das convulsões

Assim como ocorre com outros medicamentos antiepiléticos, alguns pacientes podem apresentar, em vez de uma melhora, um agravamento reversível da frequência e da severidade das convulsões (incluindo o estado epilético), ou o aparecimento de novos tipos de convulsões com uso de valproato. No caso de agravamento das convulsões, você deve consultar imediatamente o seu médico (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

PRECAUÇÕES

Antes do início e durante os primeiros 6 meses de tratamento, o acompanhamento da função do fígado deverá ser feito periodicamente, principalmente em pacientes com risco (vide “Contraindicações”). Deve-se assinalar que, como ocorre com a maior parte dos antiepiléticos, pode surgir no início do tratamento uma leve elevação, isolada e transitória das enzimas hepáticas, sem sinais clínicos. Nesse caso, recomenda-se realizar uma avaliação mais completa.

Aconselha-se efetuar exame de sangue (contagem de células sanguíneas, inclusive plaquetas, tempo de sangramento e tempo de coagulação) antes de iniciar o tratamento, antes de qualquer cirurgia e na ocorrência de hematoma ou sangramento espontâneo (vide “Quais os males que este medicamento pode causar?”).

Antes de iniciar o tratamento com VALPAKINE verifique com seu médico caso:

- Você tenha uma doença chamada lúpus (lúpus eritematoso sistêmico).
- Você apresente deficiência enzimática no ciclo da ureia, levando ao risco de hiperamonemia (excesso de amônia no organismo) com valproato (vide “Quando não devo usar este medicamento?”).

Seu médico irá orientá-lo sobre o risco de ganho de peso no início da terapia, e estratégias, já que ganho de peso é um fator de risco para síndrome do ovário policístico e estratégias apropriadas devem ser adotadas para minimizar esse risco (vide “Quais os males que esse medicamento pode me causar?”).

Alterações no ciclo menstrual também devem ser monitoradas.

Se você tiver deficiência basal de carnitina palmitoil transferase (CPT) tipo II seu médico deve adverti-lo sobre o risco maior de rabdomiólise (lesão muscular que pode levar a insuficiência renal aguda) quando estiverem em tratamento com VALPAKINE.

A ingestão de álcool não é recomendada durante o tratamento com valproato de sódio.

Gravidez e amamentação

O valproato é contra-indicado como tratamento para a epilepsia durante a gravidez, a menos que não haja alternativa adequada para tratar a epilepsia. O valproato é contra-indicado para uso em mulheres com potencial para engravidar, a menos que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas (Vide “Contraindicações” e “Advertências”).

Teratogenicidade e Efeitos no Desenvolvimento: Foi demonstrado que o Valproato pode atravessar a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos.

Risco de exposição à gravidez relacionado ao valproato.

Tanto a monoterapia com valproato como a politerapia com valproato, incluindo outros antiepiléticos, podem estar associadas a resultados anormais da gravidez. Os dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética, incluindo o valproato, pode estar associada a um maior risco de malformações congênitas do que a monoterapia com valproato.

Dados de uma meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) mostraram que 10,73% dos filhos de mulheres epiléticas expostas à monoterapia com valproato durante a gravidez sofrem de malformações congênitas (95% CI: 8,16-13,29). Esta é um maior risco de malformações maiores do que para a população em geral, para quem o risco é de

cerca de 2-3%. O risco é dependente da dose, mas uma dose limiar abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida.

Malformações congênicas

Dados disponíveis mostram um aumento na incidência de malformações no feto. Os tipos mais comuns de malformações, incluem, defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, lábio leporino palato, craniostenose, defeitos cardíacos, renais e urogenitais, nos defeitos dos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas corporais.

Exposição “in utero” ao valproato também pode resultar em deficiência auditiva/perda da audição devido à malformações da orelha e/ou nariz (efeito secundário) e/ou a toxicidade direta na função auditiva.

Transtornos de desenvolvimento

Os dados mostraram que a exposição ao valproato no útero pode ter efeitos adversos sobre o desenvolvimento mental e físico das crianças expostas. O risco parece ser dependente da dose, mas uma dose limiar menor, que não ofereça risco, não pode ser estabelecida com base nos dados disponíveis. O período gestacional exato de risco para estes efeitos é incerto e a possibilidade de um risco ao longo de toda a gravidez não pode ser excluída.

Estudos em crianças com idade pré-escolar expostas ao valproato no útero mostram que até 30-40% apresentaram atrasos no início do desenvolvimento, tais como falar e andar mais tarde, habilidades intelectuais mais baixas, competência linguística pobre (falar e entender) e problemas de memória.

O quociente de inteligência (QI) medido em crianças em idade escolar (de 6 anos), com uma história de exposição ao valproato no útero foi em média de 7-10 pontos mais baixo do que as crianças expostas a outros antiepilépticos. Embora a função das variáveis de confusão não possa ser excluída, existem evidências em crianças expostas ao valproato de que o risco de comprometimento intelectual pode ser independente do QI materno.

Há dados limitados sobre os resultados a longo prazo.

Há dados que mostram que crianças expostas ao valproato no útero estão em maior risco de transtorno do espectro autista (aproximadamente de 3 vezes), e autismo infantil (aproximadamente 5 vezes em comparação com a população geral)

Dados disponíveis sugerem que os fetos expostos ao valproato no útero podem ter um risco aumentado de desenvolvimento de déficit de atenção / hiperatividade (TDAH) comparadas à população geral

Se uma mulher planeja uma gravidez: para a indicação de epilepsia, se uma mulher estiver planejando engravidar, um especialista com experiência no tratamento da epilepsia deve reavaliar a terapia com valproato e considerar opções alternativas de tratamento. Todo esforço deve ser feito para mudar para tratamento alternativo apropriado antes da concepção, e antes que a contracepção seja descontinuada (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”). Se a mudança não for possível, a mulher deve receber mais aconselhamento sobre os riscos do valproato para o feto, para apoiar sua tomada de decisão informada em relação ao planejamento familiar.

Mulheres grávidas: O valproato como tratamento para a epilepsia é contraindicado na gravidez, a menos que não exista tratamento alternativo adequado (vide “Contraindicações” e “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Se uma mulher usando valproato engravidar, ela deve ser imediatamente encaminhada a um especialista para considerar opções alternativas de tratamento. Durante a gravidez, as crises tônicas clônicas maternas e o estado epiléptico com hipoxia podem acarretar um risco particular de morte para a mãe e o feto.

Se, apesar dos riscos conhecidos de valproato durante a gravidez e após uma análise cuidadosa de um tratamento alternativo, em circunstâncias excepcionais, uma mulher grávida deve receber valproato para a epilepsia, recomenda-se: use a menor dose efetiva e divida a dose diária de valproato em várias doses pequenas a serem tomadas ao longo do dia. A utilização de uma formulação de liberação prolongada pode ser preferível a outras formulações de tratamento, de modo a evitar concentrações plasmáticas. Todos os pacientes com uma gravidez exposta a valproato e os seus parceiros devem ser encaminhados para um especialista com experiência em teratologia / medicina pré-natal para avaliação e aconselhamento sobre a gravidez exposta. A monitoração pré-natal especializada deve ocorrer para detectar a possível ocorrência de defeitos do tubo neural ou outras malformações. A suplementação com folato (5 mg por dia) antes da gestação pode diminuir o risco de defeitos do tubo neural que podem ocorrer em todas as gestações. No entanto, a evidência disponível não sugere que ela previna defeitos congênicos ou malformações devido à exposição ao valproato. O valproato não reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais.

No entanto, os medicamentos contendo estrógeno, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrógeno, podem resultar na diminuição da concentração no sangue do valproato e potencialmente na diminuição da eficácia do valproato. Os médicos prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle de convulsões ou controle de humor) ao iniciar ou descontinuar medicamentos contendo estrógeno (vide “Interações Medicamentosas”).

Mulheres em idade fértil devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do tratamento com valproato durante a gravidez.

Em uma mulher epiléptica em tratamento com valproato de sódio, a ocorrência de gravidez deve levar em conta a relação risco-benefício.

Se a gravidez é programada, ou se a mulher engravidar durante o tratamento, o uso de valproato de sódio deve ser reavaliado qualquer que seja sua indicação:

- Em epilepsia, a terapia com valproato não deve ser descontinuada sem a reavaliação dos riscos-benefícios. Se, após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios, o tratamento não for interrompido durante a gravidez, convém administrar a dose diária mínima eficaz dividida em diversas tomadas. O uso de uma formulação de liberação prolongada é mais indicado.

- Adicionalmente, se necessário, deve-se administrar suplemento de folato antes da gravidez e na dose pertinente (5 mg/dia) para diminuir o risco de anomalias do tubo neural. Entretanto, a evidência disponível não sugere que isto previna os defeitos congênitos ou malformações devido à exposição ao valproato.

- Um acompanhamento pré-natal especializado deve ser instituído para registrar o eventual aparecimento de anomalias do tubo neural ou outras malformações.

– Risco no neonato:

Casos excepcionais de síndrome hemorrágica foram relatados em neonatos cujas mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com hipofibrinogenemia e afibrinogenemia e pode ser fatal. Essas hipofibrinogenemias (alterações de uma proteína, fibrinogênio, envolvida na coagulação do sangue) possivelmente estão associadas com a diminuição de fatores de coagulação. O médico deve fazer uma investigação em neonatos.

Deve-se investigar a contagem de plaquetas, níveis de fibrinogênio plasmático, testes de coagulação e os fatores de coagulação em neonatos.

Foram reportados, casos de hipoglicemia em neonatos cujas mães utilizaram valproato durante o terceiro trimestre da gravidez.

Casos de hipotireoidismo foram reportados em neonatos cujas mães utilizaram o valproato durante a gravidez.

Síndrome de abstinência [tais como, em particular, agitação, irritabilidade, hiperexcitabilidade, nervosismo, hipercinesia (presença de movimentos excessivos, intensos), distúrbios de tonicidade, tremor, convulsão e distúrbios nutricionais] pode ocorrer em neonatos cujas mães estavam em tratamento com valproato durante o último trimestre da gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Fertilidade

Amenorreia, ovários policísticos e aumento dos níveis de testosterona têm sido relatados em mulheres que usam valproato (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Administração de valproato também pode comprometer a fertilidade em homens (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Relatos de casos indicam que as disfunções da fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

A excreção do valproato no leite materno é pequena, atingindo concentrações de 1 a 10% do nível sérico.

Com base na literatura e na experiência clínica, a amamentação pode ser considerada, levando-se em conta o perfil de segurança de VALPAKINE, especialmente os distúrbios hematológicos (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Crianças:

Nas crianças com menos de 3 anos aconselha-se utilizar VALPAKINE em monoterapia. Antes do início do tratamento, o médico avaliará o benefício terapêutico em relação ao risco de danos no fígado ou inflamação no pâncreas nos pacientes dessa idade.

O uso concomitante de salicilatos deve ser evitado em crianças com menos de 3 anos de idade devido ao risco de toxicidade no fígado.

Pacientes com problema nos rins:

Caso você apresente algum problema nos rins o médico poderá prescrever uma dose menor de VALPAKINE.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Os pacientes que sofrem de epilepsia não devem dirigir veículos ou operar máquinas perigosas. Para VALPAKINE essas recomendações são reforçadas, pois alguns pacientes podem apresentar confusão mental ou aumento das crises convulsivas. Informe seu médico caso você faça parte deste grupo de risco.

Precaução especial

Consulte seu médico antes de tomar VALPAKINE caso você seja portador do vírus HIV (AIDS).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Associações que necessitam precauções de uso:****Interações com medicamentos:**

- Neurolépticos; inibidores da MAO; antidepressivos e benzodiazepínicos.

O valproato de sódio pode potencializar a ação de outros psicotrópicos como os neurolépticos, inibidores da MAO, antidepressivos e benzodiazepínicos.

- Lítio: não apresenta efeito sobre os níveis séricos de lítio;

- Fenobarbital: VALPAKINE aumenta as concentrações plasmáticas de fenobarbital, com aparecimento de sedação, particularmente em crianças;

- Primidona: VALPAKINE aumenta os níveis plasmáticos da primidona, com acentuação dos seus efeitos indesejáveis (como sedação). Após uso prolongado, esses efeitos cessam;

- Fenitoína: VALPAKINE diminui a concentração plasmática total da fenitoína. Além disso, o valproato de sódio aumenta a concentração da forma livre de fenitoína, podendo produzir sinais de superdosagem;

- Carbamazepina: foi relatada toxicidade clínica após administração de valproato de sódio em conjunto com carbamazepina. O valproato pode potencializar o efeito tóxico da carbamazepina;

- Etosuximida: aumento da concentração plasmática de etosuximida. Recomenda-se monitorização da concentração plasmática da etosuximida durante terapia combinada com valproato;

- Nimodipina: o tratamento concomitante de nimodipino com ácido valproico pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino em 50%;

- Lamotrigina: VALPAKINE reduz o metabolismo da lamotrigina e aumenta sua meia-vida em quase duas vezes. Esta interação pode levar ao aumento da toxicidade da lamotrigina, particularmente em relação ao “rash” cutâneo;

- Zidovudina: o valproato pode aumentar a concentração plasmática de zidovudina levando a um aumento de sua toxicidade;

- Felbamato: o ácido valproico pode diminuir o “clearance” médio de felbamato em até 16%;

- Olanzapina: o ácido valproico pode diminuir a concentração plasmática da olanzapina.

- Rufinamida: o ácido valproico pode levar a um aumento no nível plasmático da rufinamida. Este aumento depende da concentração do ácido valproico. Deve-se ter cuidado, em particular nas crianças, já que este efeito é maior nesta população.

- Propofol : o ácido valproico pode levar a um aumento do nível sanguíneo de propofol. Quando coadministrado com valproato, deve ser considerada a redução da dose de propofol.

A monitorização clínica é recomendável e o ajuste de dose deve ser realizado sempre que necessário.

Efeito dos outros antiepilépticos sobre o valproato de sódio: Os antiepilépticos com efeito indutor enzimático (incluindo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) diminuem as concentrações séricas do ácido valproico. Em caso de terapia combinada, deve-se ajustar as doses de acordo com a resposta clínica e níveis sanguíneos.

- A combinação de felbamato e valproato diminui o “clearance” de ácido valproico entre 22 e 50% e, conseqüentemente, aumenta sua concentração plasmática. Portanto, a dose de valproato deve ser monitorizada.
- O nível de metabólitos do ácido valproico pode aumentar em caso de administração concomitante com fenitoína ou fenobarbital. Assim, os pacientes tratados com esses dois medicamentos devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais e sintomas de hiperamonemia (excesso de amônia no organismo).
- Mefloquina aumenta o metabolismo do ácido valproico e tem um efeito convulsivo. Por isso, crises epiléticas podem ocorrer em casos de terapia combinada.
- Em caso de uso concomitante de valproato e agentes de alta ligação proteica (ácido acetilsalicílico), pode ocorrer o aumento dos níveis séricos de ácido valproico livre.
- Monitorização da taxa de protrombina deve ser executada em caso de uso concomitante de fator anticoagulante dependente de vitamina K.
- Em caso de uso concomitante com cimetidina ou eritromicina, os níveis séricos de ácido valproico podem aumentar (como resultado da redução do metabolismo hepático).
- Clonazepam: existem alguns relatos de crises de ausência após uso concomitante de clonazepam e valproato de sódio.
- Carbapenêmicos (panipenem, meropenem, imipenem etc.): diminuições nos níveis sanguíneos de ácido valproico foram reportadas quando coadministrados com agentes carbapenêmicos, algumas vezes associada às convulsões. Devido ao início rápido e à extensão da diminuição, deve ser evitada administração concomitante de agentes carbapenêmicos em pacientes estabilizados com ácido valproico.
- A rifampicina pode diminuir os níveis do ácido valproico no sangue resultando em uma deficiência do efeito terapêutico. Portanto, o ajuste da posologia de VALPAKINE pode ser necessário quando coadministrado com rifampicina.
- Os inibidores de protease: os inibidores de protease, tais como lopinavir, ritonavir, diminuem o nível plasmático de valproato, quando coadministrados.
- Colestiramina: a colestiramina pode levar a uma diminuição no nível plasmático de valproato, quando coadministrados.
- Medicamentos contendo estrógeno: os medicamentos contendo estrógeno, incluindo os anticoncepcionais hormonais que contenham estrógeno, podem resultar na diminuição da concentração no sangue do valproato e potencialmente na diminuição da eficácia do valproato. O valproato não reduz a eficácia de agentes estroprogestativos em mulheres recebendo contraceptivos hormonais.

Outras interações:

Informe seu médico se você estiver em tratamento com topiramato ou acetazolamida uma vez que o uso concomitante desse medicamento com VALPAKINE está associado com encefalopatia e/ou hiperamonemia.

Quetiapina: a coadministração de valproato e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue/ redução dos glóbulos brancos no sangue).

Interações com substâncias químicas

Álcool: o valproato de sódio pode potencializar os efeitos sedativos de substâncias que afetam o Sistema Nervoso Central.

Interações em testes laboratoriais e de diagnóstico

Uma vez que o valproato é excretado principalmente através dos rins, em parte, sob a forma de corpos cetônicos, o teste de excreção de corpos cetônicos nos pacientes diabéticos pode gerar resultados falsos positivos.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

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

VALPAKINE solução oral deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Líquido límpido com coloração incolor a levemente amarelada.

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?

VALPAKINE deve ser ingerido preferencialmente durante ou logo após as refeições para reduzir as chances de ocorrer náusea. VALPAKINE solução oral deve ser diluído em água não gasosa ou suco de frutas.

<p>1º passo: Coloque a tampa interna que acompanha a seringa dosadora no frasco de VALPAKINE</p>	
<p>2º passo: Encaixe a seringa dosadora no orifício da tampa interna do frasco, vire o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo até a marca correspondente à quantidade indicada pelo seu médico.</p>	
<p>3º passo: Colocar, vagarosamente, a quantidade do líquido correspondente em um copo.</p>	

4º passo: Diluir em um pouco de água ou suco de fruta não gasoso



5º passo: Após a administração, lave a seringa com água e guarde-a na respectiva caixa para que possa ser utilizada novamente.

Posologia

A posologia diária deve ser ajustada de acordo com a idade e peso corporal. A correlação entre a dose diária, concentração no sangue e eficácia não foi totalmente estabelecida e a dose ideal deve ser baseada principalmente na resposta clínica.

A dose diária deve ser dividida em 2 ou mais vezes de preferência durante as refeições:

- Uso em lactentes e crianças:

VALPAKINE solução oral 200 mg/mL: a dose diária é de 30 mg/kg. A dose deve ser calculada em mg ou em mL. A solução deverá ser diluída em água ou suco de fruta não gasosos.

- Início do tratamento com VALPAKINE:

No início do tratamento você receberá uma dose pequena. Isso porque alguns pacientes necessitam de doses menores de VALPAKINE que outros pacientes para controlar suas convulsões. Seu médico aumentará a dose até que sua condição esteja controlada e a dose ótima seja obtida em aproximadamente uma semana.

Caso você já esteja em tratamento com outro antiepilético, seu médico irá orientá-lo a iniciar progressivamente o uso de VALPAKINE de modo a atingir a dose ótima em aproximadamente duas semanas. A seguir, reduzir as terapêuticas associadas de acordo com o controle obtido.

Em se tratando de paciente que não esteja tomando outro antiepilético à ascensão da posologia deverá ser feita por aumentos sucessivos a cada 2 ou 3 dias de maneira a obter a dose ótima em aproximadamente uma semana.

IMPORTANTE: não interrompa o tratamento com VALPAKINE sem primeiro conversar com o seu médico, mesmo se você estiver se sentindo melhor, uma vez que a interrupção repentina pode ocasionar a volta das convulsões.

Não há estudos dos efeitos de VALPAKINE administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral conforme recomendado pelo médico. **Populações especiais**

Em pacientes com insuficiência renal, seu médico poderá prescrever uma dose menor de VALPAKINE.

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

VALPAKINE deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de epilepsia. O tratamento só deve ser iniciado se outros tratamentos forem ineficazes ou não tolerados (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”) e os benefícios e riscos devem ser cuidadosamente reconsiderados nas consultas de acompanhamento do tratamento. Preferencialmente, VALPAKINE deve ser prescrito em monoterapia e na dose eficaz mais baixa. A dose diária deve ser dividida em pelo menos duas doses únicas durante a gravidez.

Medicamentos contendo estrógeno

O valproato não reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais.

No entanto, os medicamentos contendo estrógeno, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrógeno, podem resultar na diminuição da concentração no sangue do valproato e potencialmente na diminuição da eficácia do valproato. Os médicos prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle de convulsões ou controle de humor) ao iniciar ou descontinuar medicamentos contendo estrógeno (vide “Interações Medicamentosas”).

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico

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

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

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

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis com o uso de VALPAKINE.

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)

- Distúrbios congênitos, familiares e genéticos (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Gravidez”).

- Distúrbios do sangue e sistema linfático

Comum: anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue), trombocitopenia (redução do número de plaquetas no sangue) (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Precauções”).

Incomum: pancitopenia (diminuição global de elementos celulares no sangue – glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas), leucopenia (diminuição do número de glóbulos brancos no sangue).

Rara: deficiência na medula óssea, incluindo aplasia (falta de desenvolvimento) pura de glóbulos vermelhos, agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de células brancas do sangue como basófilos, eosinófilos e neutrófilos), anemia macrocítica (diminuição da quantidade e aumento do tamanho dos glóbulos vermelhos), macrocitose (aumento no tamanho dos glóbulos vermelhos).

- Investigações

Rara: redução dos fatores de coagulação (pelo menos um), testes anormais de coagulação (como aumento do tempo da protrombina, aumento do tempo da tromboplastina parcial, aumento no tempo da trombina, aumento do INR) (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? - Precauções e Gravidez”), deficiência de biotina/deficiência de biotinidase (biotina é uma vitamina do complexo B)- **Distúrbios do sistema nervoso**

Muito comum: tremor.

Comum: distúrbios extrapiramidais (relacionados à coordenação e controle dos movimentos), torpor* (sensibilidade reduzida), sonolência, convulsão* (contrações involuntárias dos músculos secundárias a descargas elétricas cerebrais), comprometimento da memória, dor de cabeça, nistagmo (movimento involuntário, rápido e repetitivo do globo ocular), tontura (através de injeção intravenosa, tontura pode ocorrer em poucos minutos e geralmente dura apenas alguns minutos).

Incomum: coma* (estado mórbido de sonolência profunda ou de inconsciência), encefalopatia* (disfunção do sistema nervoso central), letargia* (sonolência), parkinsonismo reversível, ataxia (falta de coordenação dos movimentos), parestesia (sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente), agravamento das convulsões (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Rara: demência reversível associada à atrofia cerebral reversível, distúrbios cognitivos (alterações de conhecimento).

*Torpor e letargia (sonolência) podendo levar ao coma transitório (encefalopatia).

- Distúrbios oculares:

Desconhecida: diplopia (visão dupla).

- Distúrbios do labirinto e audição

Comum: surdez.

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Incomum: derrame pleural (acúmulo de líquido na pleura).

- Distúrbios gastrintestinais (do estômago e do intestino)

Muito comum: náusea* (enjoo) (também observada alguns minutos após injeção intravenosa, com resolução espontânea dentro de alguns minutos.)

Comum: vômito, distúrbio da gengiva (principalmente hiperplasia gengival), estomatite, dor na parte superior do abdome e diarreia ocorrem frequentemente em alguns pacientes no início do tratamento, mas desaparecem em geral, em alguns dias, mesmo sem interrupção do tratamento.

Incomum: pancreatite (inflamação no pâncreas), algumas vezes letal (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Advertências”).

- Distúrbios renais e urinários

Comum: incontinência urinária.

Incomum: insuficiência renal.

Rara: enurese (incontinência urinária), nefrite tubulointersticial, (inflamação do rim), Síndrome de Fancioni (distúrbio raro da função excretora renal) reversível, mas o mecanismo de ação não é conhecido.

- Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Comum: hipersensibilidade (reações alérgicas), alopecia (queda de cabelo) transitória e/ou dose relacionada, alterações no leito ungueal (parte abaixo das unhas) e unhas.

Incomum: angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica), “rash” (erupção cutânea), distúrbio capilar (tais como textura capilar anormal, alteração na cor do cabelo, crescimento anormal do cabelo).

Rara: necrólise epidérmica tóxica (doença grave na pele), síndrome de Stevens-Johnson (doença grave na pele), eritema multiforme (reação imunológica das mucosas e da pele), síndrome DRESS (síndrome relacionada ao medicamento caracterizada por sintomas cutâneos e sistêmicos).

- Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Incomum: diminuição da densidade óssea podendo levar a osteopenia ou osteoporose e fraturas em pacientes com terapia prolongada com VALPAKINE. O mecanismo pelo qual o valproato afeta o metabolismo ósseo não está elucidado.

Rara: lúpus sistêmico eritematoso (doença multissistêmica autoimune) (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Precauções”), rabdomiólise [lesão muscular que pode levar a insuficiência renal aguda (redução da função dos rins)] (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Precauções”).

- Distúrbios endócrinos (conjunto de glândulas que produzem hormônios)

Incomum: Síndrome da Secreção Inapropriada de ADH (hormônio antidiurético que promove reabsorção de água no rim) – SIADH, hiperandrogenismo [hirsutismo (crescimento excessivo de pelos), virilismo (aparecimento de características masculinas, como por exemplo, pelo em mulheres nas áreas características de distribuição masculina), acne, alopecia (perda de cabelos e pelos) com padrão masculino e/ou aumento de andrógeno].

Rara: hipotireoidismo (produção insuficiente de hormônio pela glândula tireoide) (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Gravidez”).

- Distúrbios do metabolismo e nutrição

Comum: hiponatremia (desequilíbrio na concentração de sódio), ganho de peso. O aumento de peso deve ser cuidadosamente monitorado uma vez que é um fator de risco para a síndrome de ovário policístico (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Precauções”).

Rara: obesidade seguido de hiperamonemia (aumento dos níveis de amônia no sangue) (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Precauções”).

- Neoplasmas (tumores) benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos)

Rara: síndrome mielodisplástica (grupo de doenças que apresentam redução de uma ou mais linhagens de células do sangue).

- Distúrbios vasculares

Comum: hemorragia (perda de sangue) (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Precauções e Gravidez”).

Incomum: vasculite (inflamação nos vasos sanguíneos).

- Distúrbios gerais

Incomum: hipotermia (baixa temperatura corporal), edema (inchaço) periférico não severo.

- Distúrbios do fígado

Comum: lesão do fígado (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? - Advertências”).

- Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário

Comum: dismenorrea (cólica menstrual).

Incomum: amenorrea (ausência de menstruação).

Rara: infertilidade masculina, ovários policísticos.

- Distúrbios psiquiátricos

Comum: estado confusional, alucinação, agressividade*, agitação*, distúrbio de atenção*.

Rara: comportamento anormal*, hiperatividade psicomotora*, distúrbio de aprendizagem*.

*Estas reações adversas são principalmente observadas na população pediátrica.

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

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Os seguintes efeitos podem ocorrer: coma, com hipotonia muscular (músculos fracos), hiporreflexia (reflexos lentos), miose (diminuição do tamanho da pupila), problemas respiratórios e problemas de metabolismo, hipotensão (pressão baixa) e colapso/choque circulatório. Também foram reportados crises epiléticas e casos de hipertensão intracraniana relacionados a edema cerebral.

A presença de sódio nas formulações de valproato pode levar a hipernatremia (excesso de sódio no sangue) quando administrados em superdose.

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

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

MS 1.1300.1053

Farm. Resp: Silvia Regina Brollo - CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca registrada

Atendimento ao Consumidor



0800-703-0014

sac.brasil@sanofi.com



IB040419B

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/05/2019.

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. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/04/2014	0302714/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2014	0302714/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? / 10. SUPERDOSE	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML
13/02/2015	0142433/15-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2015	0142433/15-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2015	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / CONTRAINDICAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / ADVERTÊNCIAS E	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML

							<p>PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS</p>		
30/10/2015	0954865/15-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2015	0954865/15-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2015	<p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p>	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML
26/02/2016	1306791/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	26/02/2016	1306791/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	26/02/2016	Cabeçalho	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS (VPS) / 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS (VP) 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? FORAM REALIZADAS ALTERAÇÕES EDITORIAIS SEM ALTERAÇÃO DE INFORMAÇÃO NOS DEMAIS ITENS DA BULA		
24/05/2016	1802188/16-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2016	1802188/16-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ADVERTÊNCIAS / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES- ADVERTÊNCIAS	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML

							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/ 9. REAÇÕES ADVERSAS FORAM REALIZADAS ALTERAÇÕES EDITORIAIS SEM ALTERAÇÃO DE INFORMAÇÃO NOS DEMAIS ITENS DA BULA		
17/06/2016	1941151/16-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2016	1941151/16-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2016	APRESENTAÇÃO 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML
27/09/2016	2326281/16-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2016	2326281/16-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2016	4. QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS/ 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML
26/03/2018	0232384/18-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2018	0232384/18-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2018	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML

							PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS		
05/04/2018	0265344/18-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2018	0265344/18-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2018	VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML
08/10/2018	0975826/18-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2018	0975826/18-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2018	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML

25/02/2019	0173620/19-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2019	0173620/19-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2019	VP 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML
02/04/2019	0296480/19-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2019	0296480/19-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2019	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML
18/04/2019	0353093/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2019	0353093/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2019	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML

							VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
20/05/2019	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2019	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2019	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	200 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 40 ML

VALPAKINE[®]

(valproato de sódio)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Revestidos

500 mg

VALPAKINE®
valproato de sódio

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 500 mg: embalagem com 40 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 500 mg de valproato de sódio.

Excipientes: silicato de cálcio, povidona k30, talco, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, ácido cítrico anidro, dióxido de titânio, eudragit, citrato de trietila, polissorbato 80, dimeticona.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

VALPAKINE é destinado ao tratamento das epilepsias generalizadas ou parciais.

Generalizadas primárias: pequeno mal, grande mal, epilepsias mioclônicas; generalizadas secundárias: West (síndrome epilética), Lennox-Gastaut; parciais: de sintomatologia simples e/ou complexa (formas psicossensoriais, psicomotoras), bem como as epilepsias parciais benignas e formas mistas: VALPAKINE também é indicado nos distúrbios do comportamento ligados à epilepsia, no tratamento das convulsões febris na infância, em casos de alto risco e que já tenham apresentado convulsões.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

VALPAKINE é um medicamento que possui em sua fórmula o valproato de sódio, substância que atua na eliminação dos sintomas da epilepsia.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

VALPAKINE é contraindicado nas seguintes situações:

- **Tratamento da epilepsia**

- na gravidez, a menos que não exista tratamento alternativo adequado (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

- em mulheres com potencial para engravidar, a menos que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Todas as indicações

VALPAKINE não deve ser utilizado caso:

- Você seja alérgico ao valproato de sódio;

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com:

- **hepatite (inflamação do fígado) aguda ou crônica;**
- **antecedente pessoal ou familiar de hepatite severa (inflamação do fígado), especialmente medicamentosa;**
- **doença rara chamada porfiria hepática;**
- **doença mitocondrial causada por mutações no gene nuclear que codifica a enzima mitocondrial polimerase γ (POLG, por exemplo, síndrome Alpers-Huttenlocher) e em crianças menores de dois anos de idade com suspeita de ter um distúrbio relacionado com POLG (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertências”);**
- **distúrbio conhecido do ciclo da ureia (ciclo de reações das enzimas do organismo) (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento? - Precauções”).**

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

ADVERTÊNCIAS

Programa de Prevenção da Gravidez:

O valproato tem um alto potencial teratogênico e as crianças expostas in utero ao valproato têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios do neurodesenvolvimento (vide “Gravidez”).

VALPAKINE está contraindicado nas seguintes situações:

Tratamento da epilepsia

- na gravidez, a menos que não haja tratamento alternativo adequado (vide “Contraindicação” e “Gravidez”).
- em mulheres com potencial para engravidar, a menos que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas (vide “Contraindicação” e “Gravidez”).

Condições do Programa de Prevenção da Gravidez:

O prescritor deve assegurar que:

- circunstâncias individuais são avaliadas em cada caso e discutidas com o paciente. Isso é para garantir o envolvimento do paciente e a compreensão das opções terapêuticas, juntamente com os riscos e as medidas necessárias para mitigar os riscos.
- o potencial de gravidez é avaliado para todos os pacientes do sexo feminino.
- o paciente compreende e reconhece os riscos de malformações congênitas e distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo a magnitude desses riscos em crianças expostas ao valproato no útero.
- o paciente compreende a necessidade de se submeter a um teste de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessário.
- o paciente é aconselhado em relação à contracepção, e que o paciente é capaz de cumprir a necessidade de usar contracepção efetiva (ver subseção contracepção deste aviso), sem interrupção durante toda a duração do tratamento com valproato.
- o paciente compreende a necessidade de uma revisão regular (pelo menos anual) do tratamento por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia ou distúrbios bipolares.
- a paciente compreende a necessidade de consultar seu médico assim que ela estiver planejando a gravidez, para garantir uma discussão oportuna e mudar para opções alternativas de tratamento antes da concepção, e antes que a contracepção seja interrompida.
- o paciente compreende a necessidade de consultar urgentemente seu médico em caso de gravidez.
- o paciente recebeu o guia do paciente.
- o paciente reconheceu que entendeu os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato (Formulário Anual de Reconhecimento de Risco).

Estas condições também dizem respeito a mulheres que não são sexualmente ativas, a menos que o prescritor considere que existem razões convincentes para indicar que não há risco de gravidez.

O farmacêutico ou outro profissional de saúde deve assegurar que:

- o cartão do paciente é fornecido com todas as dispensas de valproato e os pacientes compreendem seu conteúdo.

- os pacientes são aconselhados a não interromper a medicação com valproato e a contactar imediatamente um especialista em caso de gravidez planeada ou suspeita.

Crianças do sexo feminino:

- Os prescritores devem assegurar que os pais / cuidadores de crianças do sexo feminino compreendam a necessidade de contactar o especialista, uma vez que a criança do sexo feminino usando valproato experimenta a menarca.
- O prescritor deve assegurar que os pais / cuidadores de crianças do sexo feminino que experimentaram a menarca recebam informações abrangentes sobre os riscos de malformações congênicas e distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo a magnitude desses riscos em crianças expostas ao valproato no útero.
- Em pacientes que experimentaram a menarca, o especialista em prescrição deve reavaliar a necessidade de terapia com valproato anualmente e considerar opções alternativas de tratamento. Se o valproato for o único tratamento adequado, deve-se discutir a necessidade de usar contraceptivos eficazes e todas as outras condições do programa de prevenção da gravidez. Todo esforço deve ser feito pelo especialista para mudar as crianças do sexo feminino para um tratamento alternativo antes que elas atinjam

Teste de gravidez

A gravidez deve ser excluída antes do início do tratamento com valproato. O tratamento com valproato não deve ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar sem um teste de gravidez negativo (teste de gravidez plasma), confirmado por um prestador de cuidados de saúde, para excluir o uso não intencional na gravidez.

Contraceção

As mulheres em idade fértil que recebem valproato prescrito devem usar contraceptivos eficazes, sem interrupção durante toda a duração do tratamento com valproato. Estes pacientes devem receber informações abrangentes sobre a prevenção da gravidez e devem ser encaminhados para orientação contraceptiva se não estiverem usando métodos contraceptivos eficazes. Deve ser utilizado pelo menos um método de contracepção eficaz (preferencialmente uma forma independente do usuário, como um dispositivo intra-uterino ou implante) ou duas formas complementares de contracepção, incluindo um método de barreira. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso, ao escolher o método de contracepção envolvendo o paciente na discussão, para garantir seu engajamento e cumprimento das medidas escolhidas. Mesmo que ela tenha amenorréia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisões anuais de tratamento por um especialista:

O especialista deve, pelo menos, revisar anualmente se o valproato é o tratamento mais adequado para o paciente. O especialista deve discutir o formulário anual de reconhecimento de riscos, no início e durante cada revisão anual e garantir que o paciente entendeu seu conteúdo.

Planejamento da gravidez.

Para a indicação de epilepsia, se uma mulher estiver planejando engravidar, um especialista com experiência no tratamento da epilepsia deve reavaliar a terapia com valproato e considerar opções alternativas de tratamento. Todo esforço deve ser feito para mudar para tratamento alternativo apropriado antes da concepção, e antes que a contracepção seja descontinuada (vide “Gravidez”). Se a mudança não for possível, a mulher deve receber mais aconselhamento sobre os riscos do valproato para o feto, para apoiar sua tomada de decisão informada em relação ao planejamento familiar.

Para a indicação do transtorno bipolar, se uma mulher está planejando engravidar, um especialista com experiência no manejo do transtorno bipolar deve ser consultado. O tratamento com valproato deve ser descontinuado antes da concepção e antes da descontinuação da contracepção. Se necessário, opções alternativas de tratamento devem ser consideradas.

Em caso de gravidez:

Se uma mulher usando valproato engravidar, ela deve ser imediatamente encaminhada a um especialista para reavaliar o tratamento com valproato e considerar opções alternativas. Os pacientes com uma gravidez exposta a valproato e os seus parceiros devem ser encaminhados para um especialista com experiência em teratologia / medicina pré-natal para avaliação e aconselhamento sobre a gravidez exposta (vide “Gravidez”).

Materiais educativos:

Para ajudar os profissionais de saúde e os pacientes a evitar a exposição ao valproato durante a gravidez, a empresa detentora do registro forneceu materiais educativos para reforçar as advertências e fornecer orientações relativamente à utilização de valproato em mulheres com potencial para engravidar e os detalhes do programa de prevenção da gravidez. Um guia do paciente e um cartão do paciente devem ser fornecidos a todas as mulheres em idade fértil usando valproato.

Um formulário de reconhecimento de risco precisa ser usado no momento do início do tratamento e durante cada revisão anual do tratamento com valproato pelo especialista, e quando uma mulher estiver planejando uma gravidez ou está grávida

Lesões severas no fígado

- Condições de ocorrência: Lesões severas no fígado foram excepcionalmente relatadas. A experiência demonstra que, especialmente em casos de terapia anticonvulsivante múltipla, neonatos e crianças com menos de 3 anos de idade com epilepsia grave, principalmente epilepsia associada a lesões cerebrais, retardo mental e/ou doença metabólica congênita ou degenerativa, possuem maior risco de lesões hepáticas severas. A partir de 3 anos de idade, a incidência diminui de forma significativa, progressivamente com a idade. Na grande maioria dos casos, esses comprometimentos hepáticos foram observados durante os 6 primeiros meses de tratamento.
- Sinais sugestivos: O diagnóstico precoce de dano hepático ou pancreático baseia-se principalmente nos sintomas clínicos. Particularmente convém considerar (especialmente nos pacientes que apresentam risco), dois tipos de manifestações que podem preceder a icterícia (pele amarelada):
 - Sintomas não específicos, geralmente de aparecimento súbito, como astenia (fraqueza), anorexia (redução ou perda de apetite), letargia (torpor ou entorpecimento), sonolência, são geralmente acompanhados de vômitos repetidos e dores abdominais.
 - Em pacientes com epilepsia, recorrência de crises epiléticas.

Caso você apresente esses sintomas procure o médico imediatamente para que ele possa fazer além do exame clínico, a execução imediata de uma avaliação laboratorial da função do seu fígado.

- Detecção: Antes do início e durante os primeiros 6 meses de tratamento, o acompanhamento da função do fígado deverá ser feito periodicamente.

Inflamação no pâncreas: Inflamação severa do pâncreas foi raramente reportada. As crianças possuem um risco particular que diminui com o aumento da idade. Crises epiléticas severas, problemas neurológicos ou terapia anticonvulsivante podem ser fatores de risco. Disfunções hepáticas com pancreatite aumentam o risco de consequências fatais.

Caso você apresente dor abdominal aguda você deve procurar imediatamente avaliação médica. Em caso de pancreatite diagnosticada, VALPAKINE deve ser descontinuado.

Medicamentos contendo estrógeno

O valproato não reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais.

No entanto, os medicamentos contendo estrógeno, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrógeno, podem resultar na diminuição da concentração no sangue do valproato e potencialmente na diminuição da eficácia do valproato. Os médicos prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle de convulsões ou controle de humor) ao iniciar ou descontinuar medicamentos contendo estrógeno (vide “Interações Medicamentosas”).

Comportamentos e intenções suicidas: Os pacientes que apresentam sinais de comportamentos ou intenções suicidas devem ser monitorados, e tratamento apropriado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

Agentes carbapenêmicos (uma classe de antibióticos de uso hospitalar): O uso concomitante de valproato de sódio e agentes carbapenêmicos não é recomendado (vide “Interações Medicamentosas”).

Pacientes com doença mitocondrial conhecida ou suspeita: O valproato pode desencadear ou agravar sinais clínicos de doenças mitocondriais subjacentes causadas por mutações do DNA mitocondrial, bem como o gene nuclear codificado POLG. Em particular, insuficiência hepática aguda e as mortes relacionadas com o fígado têm sido associados ao tratamento com valproato numa taxa mais elevada em pacientes com síndromes neurometabólicas hereditárias causadas por mutações no gene da enzima mitocondrial polimerase γ (POLG; por exemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher).

Distúrbios relacionados ao POLG devem ser investigados em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos deste distúrbio, incluindo, mas não limitado a encefalopatia sem explicação, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado epiléptico, atrasos de desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia axonal sensitivo-motora, ataxia cerebelar (miopatia), oftalmoplegia, ou enxaqueca complicada com aura occipital. Teste de mutação POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para a avaliação diagnóstica de tais distúrbios (vide “Quando não devo usar este medicamento?”).

Agravamento das convulsões: Assim como ocorre com outros medicamentos antiepiléticos, alguns pacientes podem apresentar, em vez de uma melhora, um agravamento reversível da frequência e da severidade das convulsões (incluindo o estado epiléptico), ou o aparecimento de novos tipos de convulsões com uso de valproato. No caso de agravamento das convulsões, você deve consultar imediatamente o seu médico (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

PRECAUÇÕES

Antes do início e durante os primeiros 6 meses de tratamento, o acompanhamento da função do fígado deverá ser feito periodicamente, principalmente em pacientes com risco (vide “Contraindicações”). Deve-se assinalar que, como ocorre com a maior parte dos antiepiléticos, pode surgir no início do tratamento uma leve elevação, isolada e transitória das enzimas hepáticas, sem sinais clínicos. Nesse caso, recomenda-se realizar uma avaliação mais completa.

Aconselha-se efetuar exame de sangue (contagem de células sanguíneas, inclusive plaquetas, tempo de sangramento e tempo de coagulação) antes de iniciar o tratamento, antes de qualquer cirurgia e na ocorrência de hematoma ou sangramento espontâneo (vide “Quais os males que este medicamento pode causar?”).

Antes de iniciar o tratamento com VALPAKINE verifique com seu médico caso: Você tenha uma doença chamada lúpus (lúpus eritematoso sistêmico); Você apresente deficiência enzimática no ciclo da ureia, levando ao risco de hiperamonemia (excesso de amônia no organismo) com valproato (vide “Quando não devo usar este medicamento?”). Seu médico irá orientá-lo sobre o risco de ganho de peso no início da terapia, já que ganho de peso é um fator de risco para síndrome do ovário policístico e estratégias apropriadas devem ser adotadas para minimizar esse risco (vide “Quais os males que esse medicamento pode me causar?”).

Alterações no ciclo menstrual também devem ser monitoradas.

Se você tiver deficiência basal de carnitina palmitoil transferase (CPT) tipo II seu médico deve adverti-lo sobre o risco maior de rabdomiólise (lesão muscular que pode levar a insuficiência renal aguda) quando estiverem em tratamento com VALPAKINE.

A ingestão de álcool não é recomendada durante o tratamento com valproato de sódio.

Gravidez e amamentação

O valproato é contraindicado como tratamento para o transtorno bipolar durante a gravidez. O valproato é contraindicado como tratamento para a epilepsia durante a gravidez, a menos que não haja alternativa adequada para tratar a epilepsia. O valproato é contraindicado para uso em mulheres com potencial para engravidar, a menos que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas (Vide “Contraindicações” e “Advertências”).

Teratogenicidade e Efeitos no Desenvolvimento:Exposição à Gravidez Risco relacionado ao valproato.

Tanto a monoterapia com valproato como a politerapia com valproato, incluindo outros antiepiléticos, estão associadas a resultados anormais da gravidez. Os dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética, incluindo o valproato, pode estar associada a um maior risco de malformações congênitas do que a monoterapia com valproato.

Dados de uma meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) mostraram que 10,73% dos filhos de mulheres epiléticas expostas à monoterapia com valproato durante a gravidez sofrem de malformações congênitas (95% CI: 8,16-13,29) . Esta é um maior risco de malformações maiores do que para a população em geral, para quem o risco é de

cerca de 2-3%. O risco é dependente da dose, mas uma dose limiar abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida.

Dados disponíveis mostram um aumento na incidência de malformações no feto. Os tipos mais comuns de malformações incluindo, defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, lábio leporino palato, craniostenosa, defeitos cardíacos, renais e urogenitais, dos defeitos dos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas corporais

Transtornos de desenvolvimento: Os dados mostraram que a exposição ao valproato no útero pode ter efeitos adversos sobre o desenvolvimento mental e físico das crianças expostas. O risco parece ser dependente da dose, mas uma dose limiar menor, que não ofereça risco, não pode ser estabelecida com base nos dados disponíveis. O período gestacional exato de risco para estes efeitos é incerto e a possibilidade de um risco ao longo de toda a gravidez não pode ser excluída.

Estudos em crianças com idade pré-escolar expostas ao valproato no útero mostram que até 30-40% apresentaram atrasos no início do desenvolvimento, tais como falar e andar mais tarde, habilidades intelectuais mais baixas, competência linguística pobre (falar e entender) e problemas de memória.

O quociente de inteligência (QI) medido em crianças em idade escolar (de 6 anos), com uma história de exposição ao valproato no útero foi em média de 7-10 pontos mais baixo do que as crianças expostas a outros antiepilépticos. Embora a função dos fatores de confusão não possa ser excluída, existem evidências em crianças expostas ao valproato de que o risco de comprometimento intelectual pode ser independente do QI materno.

Há dados limitados sobre os resultados a longo prazo.

Há dados que mostram que crianças expostas ao valproato no útero estão em maior risco de transtorno do espectro autista (aproximadamente de 3 vezes), incluindo autismo infantil (aproximadamente 5 vezes em comparação com a população geral).

Dados limitados sugerem que as crianças expostas ao valproato no útero podem ser mais propensas a desenvolver sintomas de déficit de atenção / hiperatividade (TDAH).

Se uma mulher planeja uma gravidez: para a indicação de epilepsia, se uma mulher estiver planejando engravidar, um especialista com experiência no tratamento da epilepsia deve reavaliar a terapia com valproato e considerar opções alternativas de tratamento. Todo esforço deve ser feito para mudar para tratamento alternativo apropriado antes da concepção, e antes que a contracepção seja descontinuada (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento ?”). Se a mudança não for possível, a mulher deve receber mais aconselhamento sobre os riscos do valproato para o feto, para apoiar sua tomada de decisão informada em relação ao planejamento familiar.

Para a indicação do transtorno bipolar, se uma mulher está planejando engravidar, um especialista com experiência no manejo do transtorno bipolar deve ser consultado. O tratamento com valproato deve ser descontinuado antes da concepção e antes da descontinuação da contracepção. Se necessário, opções alternativas de tratamento devem ser consideradas.

Mulheres grávidas: o valproato como tratamento para transtorno bipolar é contraindicado para uso durante a gravidez. O valproato como tratamento para a epilepsia é contraindicado na gravidez, a menos que não exista tratamento alternativo adequado (vide “Contraindicações” e “O que devo saber antes de usar este medicamento ?”).

Se uma mulher usando valproato engravidar, ela deve ser imediatamente encaminhada a um especialista para considerar opções alternativas de tratamento. Durante a gravidez, as crises tônicas clônicas maternas e o estado epiléptico com hipoxia podem acarretar um risco particular de morte para a mãe e o feto.

Se, apesar dos riscos conhecidos de valproato durante a gravidez e após uma análise cuidadosa de um tratamento alternativo, em circunstâncias excepcionais, uma mulher grávida deve receber valproato para a epilepsia, recomenda-se: use a menor dose efetiva e divida a dose diária de valproato em várias doses pequenas a serem tomadas ao longo do dia. A utilização de uma formulação de liberação prolongada pode ser preferível a outras formulações de tratamento, de modo a evitar concentrações plasmáticas de pico elevado.

Todos os pacientes com uma gravidez exposta a valproato e os seus parceiros devem ser encaminhados para um especialista com experiência em teratologia / medicina pré-natal para avaliação e aconselhamento sobre a gravidez exposta. A monitoração pré-natal especializada deve ocorrer para detectar a possível ocorrência de defeitos do tubo neural ou outras malformações. A suplementação com folato (5 mg por dia) antes da gestação pode diminuir o risco de defeitos do tubo neural que podem ocorrer em todas as gestações. No entanto, a evidência disponível não sugere que ela previna defeitos congênitos ou malformações devido à exposição ao valproato.

O valproato não reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais.

No entanto, os medicamentos contendo estrógeno, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrógeno, podem resultar na diminuição da concentração no sangue do valproato e potencialmente na diminuição da eficácia do

valproato. Os médicos prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle de convulsões ou controle de humor) ao iniciar ou descontinuar medicamentos contendo estrógeno (vide “Interações Medicamentosas”). Mulheres em idade fértil devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do tratamento com valproato durante a gravidez.

Em uma mulher epilética em tratamento com valproato de sódio, a ocorrência de gravidez deve levar em conta a relação risco-benefício.

Se a gravidez é programada, ou se a mulher engravidar durante o tratamento, o uso de valproato de sódio deve ser reavaliado qualquer que seja sua indicação: - Em epilepsia, a terapia com valproato não deve ser descontinuada sem a reavaliação dos riscos-benefícios. Se, após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios, o tratamento não for interrompido durante a gravidez, convém administrar a dose diária mínima eficaz dividida em diversas tomadas. O uso de uma formulação de liberação prolongada é mais indicado; - Adicionalmente, se necessário, deve-se administrar suplemento de folato antes da gravidez e na dose pertinente (5 mg/dia) para diminuir o risco de anomalias do tubo neural. Entretanto, a evidência disponível não sugere que isto previna os defeitos congênitos ou malformações devido à exposição ao valproato; - Um acompanhamento pré-natal especializado deve ser instituído para registrar o eventual aparecimento de anomalias do tubo neural ou outras malformações; - Risco no neonato: Casos excepcionais de síndrome hemorrágica foram relatados em neonatos cujas mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com hipofibrinogenemia e afibrinogenemia (alterações de uma proteína, fibrinogênio, envolvida na coagulação do sangue) e pode ser fatal. Essas hipofibrinogenemias possivelmente estão associadas com a diminuição de fatores de coagulação. O médico deve fazer uma investigação em neonatos. Então, deve-se investigar a contagem de plaquetas, níveis de fibrinogênio plasmático, testes de coagulação e os fatores de coagulação em neonatos.

Foram reportados casos de hipoglicemia em neonatos cujas mães utilizaram valproato durante o terceiro trimestre da gravidez.

Casos de hipotireoidismo foram reportados em neonatos cujas mães utilizaram o valproato durante a gravidez.

Síndrome de abstinência [tais como, em particular, agitação, irritabilidade, hiperexcitabilidade, nervosismo, hipercinesia (presença de movimentos excessivos, intensos), distúrbios de tonicidade, tremor, convulsão e distúrbios nutricionais] pode ocorrer em neonatos cujas mães estavam em tratamento com valproato durante o último trimestre da gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Fertilidade: Amenorreia, ovários policísticos e aumento dos níveis de testosterona têm sido relatados em mulheres que usam valproato (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Administração de valproato também pode comprometer a fertilidade em homens (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Relatos de casos indicam que as disfunções da fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

A excreção do valproato no leite materno é pequena, atingindo concentrações de 1 a 10% do nível sérico.

Com base na literatura e na experiência clínica, a amamentação pode ser considerada, levando-se em conta o perfil de segurança de VALPAKINE, especialmente os distúrbios hematológicos (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Crianças: Nas crianças com menos de 3 anos aconselha-se utilizar VALPAKINE em monoterapia. Antes do início do tratamento, o médico avaliará o benefício terapêutico em relação ao risco de danos no fígado ou inflamação no pâncreas nos pacientes dessa idade.

O uso concomitante de salicilatos deve ser evitado em crianças com menos de 3 anos de idade devido ao risco de toxicidade no fígado.

Pacientes com problema nos rins: Caso você apresente algum problema nos rins o médico poderá prescrever uma dose menor de VALPAKINE.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: Os pacientes que sofrem de epilepsia não devem dirigir veículos ou operar máquinas perigosas. Para VALPAKINE essas recomendações são reforçadas, pois alguns pacientes podem apresentar confusão mental ou aumento das crises convulsivas. Informe seu médico caso você faça parte deste grupo de risco.

Precaução especial

Consulte seu médico antes de tomar VALPAKINE caso você seja portador do vírus HIV (AIDS).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações que necessitam precauções de uso:

Interações com medicamentos

- Neurolépticos; inibidores da MAO; antidepressivos e benzodiazepínicos. O valproato de sódio pode potencializar a ação de outros psicotrópicos como os neurolépticos, inibidores da MAO, antidepressivos e benzodiazepínicos.
 - Lítio: VALPAKINE não apresenta efeito sobre os níveis séricos de lítio;
 - Fenobarbital: VALPAKINE aumenta as concentrações plasmáticas de fenobarbital, com aparecimento de sedação, particularmente em crianças;
 - Primidona: VALPAKINE aumenta os níveis plasmáticos da primidona, com acentuação dos seus efeitos indesejáveis (como sedação). Após uso prolongado, esses efeitos cessam;
 - Fenitoína: VALPAKINE diminui a concentração plasmática total da fenitoína. Além disso, o valproato de sódio aumenta a concentração da forma livre de fenitoína, podendo produzir sinais de superdosagem;
 - Carbamazepina: foi relatada toxicidade clínica após administração de valproato de sódio em conjunto com carbamazepina. O valproato pode potencializar o efeito tóxico da carbamazepina;
 - Etosuximida: aumento da concentração plasmática de etosuximida. Recomenda-se monitorização da concentração plasmática da etosuximida durante terapia combinada com valproato;
 - Nimodipina: o tratamento concomitante de nimodipino com ácido valproico pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino em 50%;
 - Lamotrigina: VALPAKINE reduz o metabolismo da lamotrigina e aumenta sua meia-vida em quase duas vezes. Esta interação pode levar ao aumento da toxicidade da lamotrigina, particularmente em relação ao “rash” cutâneo;
 - Zidovudina: o valproato pode aumentar a concentração plasmática de zidovudina levando a um aumento de sua toxicidade;
 - Felbamato: o ácido valproico pode diminuir o “clearance” médio de felbamato em até 16%;
 - Olanzapina: O ácido valproico pode diminuir a concentração plasmática da olanzapina.
 - Rufinamida: O ácido valproico pode levar a um aumento no nível plasmático da rufinamida. Este aumento depende da concentração do ácido valproico. Deve-se ter cuidado, em particular nas crianças, já que este efeito é maior nesta população.
 - Propofol: o ácido valproico pode levar a um aumento do nível sanguíneo de propofol. Quando coadministrado com valproato, deve ser considerada a redução da dose de propofol.
- A monitorização clínica é recomendável e o ajuste de dose deve ser realizado sempre que necessário.
- Efeito dos outros antiepilépticos sobre o valproato de sódio: Os antiepilépticos com efeito indutor enzimático (incluindo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) diminuem as concentrações séricas do ácido valproico. Em caso de terapia combinada, deve-se ajustar as doses de acordo com a resposta clínica e níveis sanguíneos.
- A combinação de felbamato e valproato diminui o “clearance” de ácido valproico entre 22 e 50% e, conseqüentemente, aumenta sua concentração plasmática. Portanto, a dose de valproato deve ser monitorizada.
 - O nível de metabólitos do ácido valproico pode aumentar em caso de administração concomitante com fenitoína ou fenobarbital. Assim, os pacientes tratados com esses dois medicamentos devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais e sintomas de hiperamonemia (excesso de amônia no organismo).
 - Mefloquina aumenta o metabolismo do ácido valproico e tem um efeito convulsivo. Por isso, crises epiléticas podem ocorrer em casos de terapia combinada.
 - Em caso de uso concomitante de valproato e agentes de alta ligação proteica (ácido acetilsalicílico), pode ocorrer o aumento dos níveis séricos de ácido valproico livre.
 - Monitorização da taxa de protrombina deve ser executada em caso de uso concomitante de fator anticoagulante dependente de vitamina K.
 - Em caso de uso concomitante com cimetidina ou eritromicina, os níveis séricos de ácido valproico podem aumentar (como resultado da redução do metabolismo hepático).
 - epam: existem alguns relatos de crises de ausência após uso concomitante de clonazepam e valproato de sódio.
 - Carbapenêmicos (panipenem, meropenem, imipenem etc.): diminuiu Clonazepam nos níveis sanguíneos de ácido valproico foram reportadas quando coadministrados com agentes carbapenêmicos, algumas vezes associada às

convulsões. Devido ao início rápido e à extensão da diminuição, deve ser evitada administração concomitante de agentes carbapenêmicos em pacientes estabilizados com ácido valproico.

- A rifampicina pode diminuir os níveis do ácido valproico no sangue resultando em uma deficiência do efeito terapêutico. Portanto, o ajuste da posologia de VALPAKINE pode ser necessário quando coadministrado com rifampicina.

- Os inibidores de protease: os inibidores de protease, tais como lopinavir, ritonavir, diminuem o nível plasmático de valproato, quando coadministrados.

- Colestiramina: a colestiramina pode levar a uma diminuição no nível plasmático de valproato, quando coadministrados.

- Medicamentos contendo estrógeno: os medicamentos contendo estrógeno, incluindo os anticoncepcionais hormonais que contenham estrógeno, podem resultar na diminuição da concentração no sangue do valproato e potencialmente na diminuição da eficácia do valproato. O valproato não reduz a eficácia de agentes estroprogestativos em mulheres recebendo contraceptivos hormonais.

Outras interações:

Informe seu médico se você estiver em tratamento com topiramato ou acetazolamida uma vez que o uso concomitante desse medicamento com VALPAKINE está associado com encefalopatia e/ou hiperamonemia.

Quetiapina: a coadministração de valproato e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue/ redução dos glóbulos brancos no sangue).

Interações com substâncias químicas: Álcool: o valproato de sódio pode potencializar os efeitos sedativos de substâncias que afetam o Sistema Nervoso Central.

Interações em testes laboratoriais e de diagnóstico: uma vez que o valproato é excretado principalmente através dos rins, em parte, sob a forma de corpos cetônicos, o teste de excreção de corpos cetônicos nos pacientes diabéticos pode gerar resultados falsos positivos.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

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

VALPAKINE comprimidos revestidos deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 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

Características do medicamento

Comprimido branco, redondo, biconvexo revestido, com gravação V na face superior e lisa na face inferior.

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?

VALPAKINE deve ser ingerido preferencialmente durante ou logo após as refeições para reduzir as chances de ocorrer náusea.

Você deve tomar os comprimidos de VALPAKINE com líquido, por via oral.

Posologia

A posologia diária deve ser ajustada de acordo com a idade e peso corporal. A correlação entre a dose diária, concentração no sangue e eficácia não foi totalmente estabelecida e a dose ideal deve ser baseada principalmente na resposta clínica.

A dose diária deve ser dividida em 2 ou mais vezes, de preferência durante as refeições:

Uso em adolescentes e adultos: VALPAKINE 500 mg: a dose diária é de 20 a 30 mg/kg.

- Início do tratamento com VALPAKINE:

No início do tratamento você receberá uma dose pequena. Isso porque alguns pacientes necessitam de doses menores de VALPAKINE que outros pacientes para controlar suas convulsões. Seu médico aumentará a dose até que sua condição esteja controlada e a dose ótima seja obtida em aproximadamente uma semana.

Caso você já esteja em tratamento com outros antiepilépticos, seu médico irá orientá-lo a iniciar progressivamente o uso de VALPAKINE de modo a atingir a dose ótima em aproximadamente duas semanas. A seguir, reduzir as terapêuticas associadas de acordo com o controle obtido.

Em se tratando de paciente que não esteja tomando outro antiepiléptico à ascensão da posologia deverá ser feita por aumentos sucessivos a cada 2 ou 3 dias de maneira a obter a dose ótima em aproximadamente uma semana.

IMPORTANTE: não interrompa o tratamento com VALPAKINE sem primeiro conversar com o seu médico, mesmo se você estiver se sentindo melhor, uma vez que a interrupção repentina pode ocasionar a volta das convulsões. Não há estudos dos efeitos de VALPAKINE administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral conforme recomendado pelo médico.

Populações especiais: Em pacientes com insuficiência renal, seu médico poderá prescrever uma dose menor de VALPAKINE.

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

VALPAKINE deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de epilepsia. O tratamento só deve ser iniciado se outros tratamentos forem ineficazes ou não tolerados (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”) e os benefícios e riscos devem ser cuidadosamente reconsiderados nas consultas de acompanhamento do tratamento. Preferencialmente, VALPAKINE deve ser prescrito em monoterapia e na dose eficaz mais baixa, se possível, com a formulação de liberação prolongada. A dose diária deve ser dividida em pelo menos duas doses únicas durante a gravidez.

Medicamentos contendo estrógeno

O valproato não reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais.

No entanto, os medicamentos contendo estrógeno, incluindo os contraceptivos hormonais que contenham estrógeno, podem resultar na diminuição da concentração no sangue do valproato e potencialmente na diminuição da eficácia do valproato. Os médicos prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle de convulsões ou controle de humor) ao iniciar ou descontinuar medicamentos contendo estrógeno (vide “Interações Medicamentosas”).

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

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?

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis com o uso de VALPAKINE.

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

- **Distúrbios congênitos, familiares e genéticos** (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – ‘Gravidez’”).

- **Distúrbios do sangue e sistema linfático:** Comum: anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue), trombocitopenia (redução do número de plaquetas no sangue) (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Precauções”); Incomum: pancitopenia (diminuição global de elementos celulares no sangue – glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas), leucopenia (diminuição do número de glóbulos brancos no sangue); Rara: deficiência na medula óssea, incluindo aplasia (falta de desenvolvimento) pura de glóbulos vermelhos, agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de células brancas do sangue como basófilos, eosinófilos e neutrófilos), anemia macrocítica

(diminuição da quantidade e aumento do tamanho dos glóbulos vermelhos), macrocitose (aumento no tamanho dos glóbulos vermelhos).

- **Investigações:** Rara: redução dos fatores de coagulação (pelo menos um), testes anormais de coagulação (como aumento do tempo da protrombina, aumento do tempo da tromboplastina parcial, aumento no tempo da trombina, aumento do INR) (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? - Precauções e Gravidez”), deficiência de biotina/deficiência de biotinidase (biotina é uma vitamina do complexo B).

- **Distúrbios do sistema nervoso:** Muito comum: tremor; Comum: distúrbios extrapiramidais (relacionados à coordenação e controle dos movimentos), torpor* (sensibilidade reduzida), sonolência, convulsão* (contrações súbitas e involuntárias dos músculos secundárias a descargas elétricas cerebrais), comprometimento da memória, dor de cabeça, nistagmo (movimento involuntário, rápido e repetitivo do globo ocular);
Incomum: coma* (estado mórbido de sonolência profunda ou de inconsciência), encefalopatia* (disfunção do sistema nervoso central), letargia* (sonolência), parkinsonismo reversível, ataxia (falta de coordenação dos movimentos), parestesia (sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente), agravamento das convulsões (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”); Rara: demência reversível associada à atrofia cerebral reversível, distúrbios cognitivos (alterações de conhecimento).
*Torpor e letargia (sonolência) podendo levar ao coma transitório (encefalopatia).

- **Distúrbios oculares:** Desconhecida: diplopia (visão dupla).

- **Distúrbios do labirinto e audição:** Comum: surdez.

- **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:** Incomum: derrame pleural (acúmulo de líquido na pleura).

- **Distúrbios gastrintestinais (do estômago e do intestino):** Muito comum: náusea (enjoo); Comum: vômito, distúrbio da gengiva (principalmente hiperplasia gengival), estomatite, dor na parte superior do abdome e diarreia ocorrem frequentemente em alguns pacientes no início do tratamento, mas desaparecem em geral, em alguns dias, mesmo sem interrupção do tratamento; Incomum: pancreatite (inflamação no pâncreas), algumas vezes letal (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Advertências”).

- **Distúrbios renais e urinários:** Comum: incontinência urinária. Incomum: insuficiência renal; Rara: enurese (incontinência urinária), nefrite tubulointersticial, (inflamação do rim), Síndrome de Fancioni (distúrbio raro da função excretora renal) reversível, mas o mecanismo de ação não é conhecido.

- **Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:** Comum: hipersensibilidade (reações alérgicas), alopecia (queda de cabelo) transitória e/ou dose relacionada, alterações no leito ungueal (parte abaixo das unhas) e unhas; Incomum: angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica), “rash” (erupção cutânea), distúrbio capilar (tais como textura capilar anormal, alteração na cor do cabelo, crescimento anormal do cabelo); Rara: necrólise epidérmica tóxica (doença grave na pele), síndrome de Stevens-Johnson (doença grave na pele), eritema multiforme (reação imunológica das mucosas e da pele), síndrome DRESS (síndrome relacionada ao medicamento caracterizada por sintomas cutâneos e sistêmicos).

- **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:** Incomum: diminuição da densidade óssea podendo levar a osteopenia ou osteoporose e fraturas em pacientes com terapia prolongada com VALPAKINE. O mecanismo pelo qual o valproato afeta o metabolismo ósseo não está elucidado; Rara: lúpus sistêmico eritematoso (doença multissistêmica autoimune) (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Precauções”), rabdomiólise [lesão muscular que pode levar a insuficiência renal aguda (redução da função dos rins)] (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Precauções”).

- **Distúrbios endócrinos (conjunto de glândulas que produzem hormônios):** Incomum: Síndrome da Secreção Inapropriada de ADH (hormônio antidiurético que promove reabsorção de água no rim) – SIADH, hiperandrogenismo [hirsutismo (crescimento excessivo de pelos), virilismo (aparecimento de características masculinas, como por exemplo, pelo em mulheres nas áreas características de distribuição masculina), acne, alopecia (perda de cabelos e pelos) com padrão masculino e/ou aumento de andrógeno]; Rara: hipotireoidismo (produção insuficiente de hormônio pela glândula tireoide) (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Gravidez”).

- **Distúrbios do metabolismo e nutrição:** Comum: hiponatremia (desequilíbrio na concentração de sódio), ganho de peso. O aumento de peso deve ser cuidadosamente monitorado uma vez que é um fator de risco para a síndrome de ovário policístico (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Precauções”); Rara: hiperamonemia (aumento dos níveis de amônia no sangue) (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Precauções”), obesidade.

- **Neoplasmas (tumores) benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos):** Rara: síndrome mielodisplástica (grupo de doenças que apresentam redução de uma ou mais linhagens de células do sangue).

- **Distúrbios vasculares:** Comum: hemorragia (perda de sangue) (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Precauções e Gravidez”); Incomum: vasculite (inflamação nos vasos sanguíneos).

- **Distúrbios gerais:** Incomum: hipotermia (baixa da temperatura corporal), edema (inchaço) periférico não severo.

- **Distúrbios do fígado:** Comum: lesão do fígado (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? - ‘Advertências’”).

- **Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário:** Comum: dismenorreia (cólica menstrual); Incomum: amenorreia (ausência de menstruação); Rara: infertilidade masculina, ovários policísticos.

- **Distúrbios psiquiátricos:** Comum: estado confusional, alucinação, agressividade*, agitação*, distúrbio de atenção*. Rara: comportamento anormal*, hiperatividade psicomotora*, distúrbio de aprendizagem*.

*Estas reações adversas são principalmente observadas na população pediátrica.

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

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

Os seguintes efeitos podem ocorrer: coma, com hipotonia muscular (músculos fracos), hiporreflexia (reflexos lentos), miose (diminuição do tamanho da pupila), problemas respiratórios e problemas de metabolismo, hipotensão (pressão baixa) e colapso/choque circulatório. Também foram reportados crises epiléticas e casos de hipertensão intracraniana relacionados a edema cerebral.

A presença de sódio nas formulações de valproato pode levar a hipernatremia (excesso de sódio no sangue) quando administrados em superdose.

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

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

MS 1.1300.1053

Farm. Resp: Silvia Regina Brollo - CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23
Indústria Brasileira
® Marca registrada

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB120618

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/10/2018.

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. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/04/2014	0302714/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2014	0302714/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? / 10. SUPERDOSE	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 40
13/02/2015	0142433/15-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2015	0142433/15-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2015	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / CONTRAINDICAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 40

							<p>MEDICAMENTO? / ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS</p>		
30/10/2015	0954865/15-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2015	0954865/15-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2015	<p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p>	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 40

26/02/2016	1306791/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2016	1306791/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2016	Cabeçalho 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS (VPS) / 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS (VP) 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? FORAM REALIZADAS ALTERAÇÕES EDITORIAIS SEM ALTERAÇÃO DE INFORMAÇÃO NOS DEMAIS ITENS DA BULA	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 40
24/05/2016	1802188/16-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2016	1802188/16-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ADVERTÊNCIAS / 5. ADVERTÊNCIAS E	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 40

							PRECAUÇÕES- ADVERTÊNCIAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/ 9. REAÇÕES ADVERSAS FORAM REALIZADAS ALTERAÇÕES EDITORIAIS SEM ALTERAÇÃO DE INFORMAÇÃO NOS DEMAIS ITENS DA BULA		
27/09/2016	2326281/16-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2016	2326281/16-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2016	4. QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS/ 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 40
26/03/2018	0232384/18-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2018	0232384/18-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2018	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 40

							<p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS</p>		
05/04/2018	0265344/18-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2018	0265344/18-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2018	<p>VP</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 40
08/10/2018	0975826/18-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2018	0975826/18-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2018	<p>VP</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>VPS</p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p>	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 40