Valprene®

valproato de sódio

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Xarope 250mg/5mL
Embalagem contendo 1 frasco com 100mL + copo medida

USO ADULTO E PEDIÁTRICO
USO ORAL

COMPOSIÇÃO
Cada 5mL do xarope contém:
valproato de sódio (equivalente a 250mg de ácido valpróico).....288mg
Veículo q.s.p.....5mL
Excipientes: glicerina, metilparabeno, sacarose, água de osmose reversa, sorbitol, vanilina, aroma de cereja, propilenoglicol, propilparabeno e corante vermelho.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do medicamento: Valprene® é um medicamento indicado para o tratamento da epilepsia. O tratamento com Valprene® em alguns casos, pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se obterem os efeitos benéficos. Seu médico dará a orientação no seu caso.

Indicações do medicamento: Valprene® está indicado como monoterápico em quadros de ausência simples e complexa e convulsões febris. Está indicado em esquemas terapêuticos associados nos casos de ausência complexa (ou atípica) mioclônica, espasmos infantis (síndrome de *West*) e crises acinéticas. Terapêutica adjuvante pode ser instituída com Valprene® nos casos de crises tônico-clônica (grande mal), crises parciais simples e complexas, crises parciais com generalização secundária e formas mistas.

Riscos do medicamento: ,

CONTRAINDICAÇÕES: VALPRENE® NÃO DEVE SER ADMINISTRADO A PESSOAS QUE ESTEJAM COM ALGUMA DOENÇA NO FÍGADO E DEVE SER ADMINISTRADO COM CAUTELA EM PESSOAS QUE JÁ TIVERAM ALGUMA DOENÇA NO FÍGADO. NÃO DEVE SER USADO EM PESSOAS COM ALERGIA AO ÁCIDO VALPROICO, VALPROATO DE SÓDIO OU AOS DEMAIS COMPONENTES DA FÓRMULA DO PRODUTO.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: DURANTE O TRATAMENTO, O PACIENTE NÃO DEVE DIRIGIR VEÍCULOS OU OPERAR MÁQUINAS, POIS SUA HABILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. UMA VEZ QUE ESTE MEDICAMENTO PODE PRODUZIR DEPRESSÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC), ESPECIALMENTE QUANDO COMBINADO COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS QUE APRESENTAM O MESMO EFEITO (POR EXEMPLO, ÁLCOOL) OS PACIENTES NÃO DEVEM OCUPAR-SE DE TAREFAS DE RISCO, ATÉ QUE SE TENHA CERTEZA DE QUE ESTES PACIENTES NÃO FICAM SONOLENTOS COM O SEU USO.

NÃO SE DEVE TOMAR DOSES SUPERIORES ÀS RECOMENDADAS PELO MÉDICO OU PELA BULA. DOSES EXCESSIVAS PODEM CAUSAR DISTÚRBIO DE CONSCIÊNCIA PODENDO CHEGAR AO COMA. NESSES CASOS A PESSOA DEVERÁ SER ENCAMINHADA IMEDIATAMENTE PARA CUIDADOS MÉDICOS.

Interações medicamentosas: Não ingerir Valprene® concomitantemente com bebidas alcoólicas.

Uso durante a Gravidez e Amamentação: Valprene® não deve ser tomado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando, a não ser que o médico indique. Se você engravidar ou desejar engravidar durante o tratamento, informe imediatamente ao seu médico.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica.

Informe a seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Modo de uso:

Aspecto físico: Solução límpida de cor vermelha.

Características Organolépticas: Solução límpida de cor vermelha com aroma e sabor de cereja.

Posologia: A dose inicial recomendada é de 15mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais de 5 a 10mg/kg/dia, até que se obtenha o controle das convulsões ou até onde os efeitos colaterais permitam. A dose máxima recomendada é de 60mg/kg/dia. Se a dose total diária exceder 250mg, esta deverá ser administrada de forma fracionada.

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

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Medidas de xarope
10 - 24,9	250	1
25 - 39,9	500	1
40 - 59,9	750	1
60 - 74,9	1000	2
75 - 89,9	1250	2

A medida que as doses são aumentadas, os níveis séricos para o fenobarbital e hidantoína podem ser afetados. Os pacientes que apresentam irritação gástrica podem ser beneficiados pela administração da droga com alimentação, ou então pela administração inicial de doses baixas, com aumento paulatino das mesmas. A forma xarope é mais adequada para pacientes pediátricos ou àqueles que apresentem dificuldades de deglutição.

Posologia em indicações específicas:

Pacientes idosos: Devido um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes. A dosagem deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e fluidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou fluidos e em pacientes com sonolência excessiva. A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica.

Efeitos adversos relacionados a dose: A frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato 110mcg/mL (mulheres) e 135mcg/mL (homens). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado para a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.

Irritação gastrintestinal: Pacientes que apresentam irritação gastrintestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação ou com uma elevação paulatina da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação (VIDE CARTUCHO).

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

REAÇÕES ADVERSAS: SE DURANTE O TRATAMENTO VOCÊ SENTIR EFEITOS DESAGRADÁVEIS, DEVE INFORMAR ISSO AO MÉDICO. OS EFEITOS DESAGRADÁVEIS OCASIONAIS SÃO: NÁUSEAS, VÔMITOS, QUEIMAÇÃO NO ESTÔMAGO, DOR DE CABEÇA, FALTA DE COORDENAÇÃO NOS BRAÇOS E PERNAS, QUEDA PASSAGEIRA DE CABELOS, RARAMENTE DEPRESSÃO OU AGRESSIVIDADE, FRAQUEZA MUSCULAR E TOXICIDADE PARA O FÍGADO E PÂNCREAS. SE DURANTE O TRATAMENTO VOCÊ SENTIR DOR ABDOMINAL, NÁUSEA, VÔMITOS E/OU DIMINUIÇÃO DO APETITE, PODEM SER SINTOMAS DE PANCREATITE E VOCÊ DEVERÁ PROCURAR SEU MÉDICO IMEDIATAMENTE.

Conduta em caso de superdose: Doses de Valprene® acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes têm se recuperado a partir de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120mcg/mL. Em situações de doses muito elevadas, a fração do medicamento não ligado a proteína é alta e hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção do medicamento. O benefício da lavagem gástrica ou êmese, variarão com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o SNC. Devido a naloxona poder teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato, deve ser usada com precaução.

Cuidados de conservação e uso: DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE. TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas: O ácido valproico é um ácido carboxílico denominado como ácido 2-propilpentanóico, sendo sua fórmula empírica $C_8H_{16}O_2$ e seu peso molecular 144. Apresenta-se como um líquido incolor, levemente insolúvel em água e muito solúvel em solventes orgânicos. O valproato de sódio é o sal sódico do ácido valproico, designado como 2-propilpentanato de sódio e quimicamente designado como $C_8H_{15}NaO_2$. O valproato de sódio tem um peso molecular de 166,2 e se apresenta como um pó higroscópico branco ou quase branco, cristalino e sem odor.

Propriedades Farmacodinâmicas: O ácido valproico dissocia-se no íon valproato no trato gastrintestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

Propriedades Farmacocinéticas:

Absorção e biodisponibilidade: Embora a taxa de absorção do íon valproato variar com a formulação administrada (líquido, sólido ou sprinkle), condições de uso (ex: jejum ou pós-prandial) e o método de administração, essas diferenças deverão ser de pouca importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado no uso crônico no tratamento de epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos com valproato em T_{max} e C_{max} poderão ser importantes no início do tratamento. Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrintestinal e a flutuação das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia de valproato como um anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma vez ao dia a quatro vezes ao dia, assim como estudos em modelos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o determinante primário do controle da convulsão e aquelas diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não têm consequências conhecidas para a prática clínica. A coadministração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formulações de divalproato de sódio e ácido valproico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia. No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização tanto das condições clínicas como das concentrações de valproato plasmático.

Distribuição: Ligação às proteínas: A ligação do valproato às proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta em aproximadamente 10% com concentração de 40mcg/mL para 18,5% com concentração de 130mcg/mL. A ligação proteica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros medicamentos (por exemplo, ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida). Distribuição no SNC: as concentrações de valproato no fluido cérebro-espinhal aproximam-se das concentrações de valproato não ligado às proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).

Metabolismo: O valproato é metabolizado quase que totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como um conjugado glicuronida. Beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, contribuindo para mais de 40% da dose. Menos de 15 a 20% da dose é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina. A relação entre dose e concentração total de valproato não é linear; a concentração não aumenta proporcionalmente com a dose, mas, aumenta numa extensão menor, devido às proteínas plasmáticas de ligação que se saturam. A cinética do medicamento não ligado é linear.

Eliminação: A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56L/h/1,73m^2 e 11L/1,73m^2, respectivamente. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6L/h/1,73m^2 e 92L/1,73m^2, respectivamente. A meia-vida de eliminação média para a monoterapia com valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000mg. As estimativas citadas aplicam-se a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Pacientes tomando medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilépticos deverá ser mais rigorosa sempre que forem administrados concomitantemente ou não.

Populações especiais: Neonatos: Crianças nos dois primeiros meses de vida têm uma marcada diminuição na capacidade de eliminação de valproato, quando comparadas com crianças mais velhas e adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças com menos de 10 dias variou entre 10 a 67 horas comparada com uma faixa de 7 a 13 horas em crianças com mais de dois meses. Crianças: Pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos de idade) têm depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, mL/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos. Idosos: Pacientes idosos (entre 68 e 89 anos de idade) têm uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos. Sexo: Não existem diferenças na depuração em relação a área de superfície corporal ajustada entre homens e mulheres (4,8 ± 0,17 e 4,7 ± 0,07L/h/1,73m^2, respectivamente). Doenças hepáticas: Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos normais. Nesse estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 a 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais. Doenças renais: Uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado tem sido relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina menor que 10mL/minuto); no entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. Portanto, ajustes de doses não são necessários em pacientes com insuficiência renal. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa.

Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: A relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuidor é a concentração não linear de valproato ligado a proteína, o qual afeta a depuração da medicação. Então, a monitorização do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40mcg/mL para 18% em 130mcg/mL. Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais. Epilepsia: O intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100mcg/mL de valproato total, embora alguns pacientes possam ser controlados com menores ou maiores concentrações plasmáticas.

Indicações: Valprene® está indicado como monoterápico em quadros de ausência simples e complexa e convulsões febris. Está indicado em esquemas terapêuticos associados nos casos de ausência complexa (ou atípica) mioclônica, espasmos infantis (síndrome de *West*) e crises acinéticas. Terapêutica adjuvante pode ser instituída com Valprene® nos casos de crises tônico-clônica (grande mal), crises parciais simples e complexas, crises parciais com generalização secundária e formas mistas.

CONTRAINDICAÇÕES: NÃO DEVE SER ADMINISTRADO A PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA SIGNIFICATIVA. ESTÁ CONTRAINDICADO PARA PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA A ESTA DROGA.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto: DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Posologia: A dose inicial recomendada é de 15mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais de 5 a 10mg/kg/dia, até que se obtenha o controle das convulsões ou até onde os efeitos colaterais permitam. A dose máxima recomendada é de 60mg/kg/dia. Se a dose total diária exceder 250mg, esta deverá ser administrada de forma fracionada.

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

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Medidas de xarope
10 - 24,9	250	1
25 - 39,9	500	1
40 - 59,9	750	1
60 - 74,9	1000	2
75 - 89,9	1250	2

A medida que as doses são aumentadas, os níveis séricos para o fenobarbital e hidantoína podem ser afetados. Os pacientes que apresentam irritação gástrica podem ser beneficiados pela administração da droga com alimentação, ou então pela administração inicial de doses baixas, com aumento paulatino das mesmas. A forma xarope é mais adequada para pacientes pediátricos ou àqueles que apresentem dificuldades de deglutição.

Posologia em indicações específicas:

Pacientes idosos: Devido um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes. A dosagem deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e fluidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou fluidos e em pacientes com sonolência excessiva. A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica.

Efeitos adversos relacionados a dose: A frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato 110mcg/mL (mulheres) e 135mcg/mL (homens). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado para a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.

Irritação gastrintestinal: Pacientes que apresentam irritação gastrintestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação ou com uma elevação paulatina da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

ADVERTÊNCIAS:

GERAIS: TEM-SE RELATADO HIPERAMONEMIA COM OU SEM LETARGIA OU COMA, QUE PODE ESTAR PRESENTE NA AUSÊNCIA DE ANORMALIDADES DAS PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA. ELEVAÇÃO ASSINTOMÁTICA DE AMÔNIA É MAIS COMUM DO QUE ELEVAÇÃO SINTOMÁTICA E QUANDO PRESENTE, REQUER UMA MONITORIZAÇÃO MAIS FREQUENTE. SE SINTOMAS CLÍNICOS SIGNIFICANTES OCORREREM, A TERAPIA COM ÁCIDO VALPROICO PODERÁ SER MODIFICADA OU DESCONTINUADA. PELO FATO DE TEREM SIDO RELATADOS CASOS DE ALTERAÇÕES NA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA, TROMBOCITOPENIA E ELEVAÇÃO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS, RECOMENDA-SE UTILIZAÇÃO DE EXAMES INICIAIS E PERIÓDICOS PARA DETECÇÃO DE POSSÍVEIS ANORMALIDADES. UMA VEZ QUE O VALPROATO PODE INTERAGIR COM MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS CONCOMITANTEMENTE CAPAZES DE INDUZIR ENZIMAS, DETERMINAÇÕES PERIÓDICAS DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE VALPROATO E MEDICAMENTOS CONCOMITANTES SÃO RECOMENDADOS DURANTE A TERAPIA INICIAL. O VALPROATO É ELIMINADO PARCIALMENTE PELA URINA, COMO METABÓLITO CETÔNICO, O QUAL PODE PREJUDICAR A INTERPRETAÇÃO CORRETA DOS RESULTADOS DO TESTE DE CORPOS CETÔNICOS NA URINA. HÁ RELATOS DE TESTES DA FUNÇÃO DA TIREOIDE ALTERADOS ASSOCIADOS AO VALPROATO. DESCONHECE-SE O SIGNIFICADO CLÍNICO DESSE FATO. HÁ ESTUDOS *IN VITRO* QUE SUGEREM QUE O VALPROATO ESTIMULA A REPLICAÇÃO DOS VÍRUS HIV E CMV EM CERTAS CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS. A CONSEQUÊNCIA CLÍNICA, SE HOUVER, NÃO É CONHECIDA. ADICIONALMENTE, A RELEVÂNCIA DESSAS DESCOBERTAS *IN VITRO* É INCERTA PARA PACIENTES RECEBENDO TERAPIA ANTIRRETROVIRAL SUPRESSIVA MÁXIMA. ENTRETANTO, ESTES DADOS DEVEM SER LEVADOS EM CONSIDERAÇÃO AO INTERPRETAR OS RESULTADOS DA MONITORIZAÇÃO REGULAR DA CARGA VIRAL EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV RECEBENDO VALPROATO OU QUANDO ACOMPANHANDO CLINICAMENTE PACIENTES INFECTADOS POR CMV.

HEPATOTOXICIDADE: CASOS DE INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA RESULTANDO EM FATALIDADE TÊM OCORRIDO EM PACIENTES RECEBENDO ÁCIDO VALPROICO. ESTES INCIDENTES USUALMENTE TÊM OCORRIDO DURANTE OS PRIMEIROS SEIS MESES DE TRATAMENTO. HEPATOTOXICIDADE SÉRIA OU FATAL PODE SER PRECEDIDA POR SINTOMAS NÃO ESPECÍFICOS COMO MAL-ESTAR, FRAQUEZA, LETARGIA, EDEMA FACIAL, ANOREXIA, VÔMITOS E PERDA DO CONTROLE DAS CRISES. EM PACIENTES COM EPILEPSIA, A PERDA DE CONTROLE DE CRISES TAMBÉM PODE OCORRER. TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA DEVERÃO SER REALIZADOS ANTES DO INÍCIO DA TERAPIA E A INTERVALOS FREQUENTES APÓS INICIADA, ESPECIALMENTE DURANTE OS PRIMEIROS SEIS MESES. NO ENTANTO, OS MÉDICOS NÃO DEVEM CONFIAR TOTALMENTE NA BIOQUÍMICA SÉRICA, UMA VEZ QUE ESTES EXAMES PODEM NÃO ESTAR ANORMAIS, SENDO PORTANTO FUNDAMENTAL A REALIZAÇÃO DE HISTÓRIA CLÍNICA E EXAMES FÍSICOS PERIÓDICOS. PACIENTES COM MÚLTIPLOS ANTICONVULSIVANTES, CRIANÇAS, PACIENTES COM DOENÇAS METABÓLICAS CONGÊNITAS, AQUELES COM DOENÇA CONVULSIVA SEVERA ASSOCIADA A RETARDO MENTAL E PACIENTES COM DOENÇA CEREBRAL ORGÂNICA PODEM APRESENTAR UM RISCO PARTICULAR. A EXPERIÊNCIA TEM DEMONSTRADO QUE CRIANÇAS ABAIXO DE DOIS ANOS DE IDADE APRESENTAM UM RISCO CONSIDERAVELMENTE MAIOR DE DESENVOLVER HEPATOTOXICIDADE FATAL, ESPECIALMENTE AQUELAS NAS CONDIÇÕES ANTERIORMENTE MENCIONADAS. ACIMA DESTE GRUPO DE IDADE, A EXPERIÊNCIA EM EPILEPSIA TEM INDICADO QUE A INCIDÊNCIA DE HEPATOTOXICIDADE FATAL DECRESCE CONSIDERAVELMENTE EM PACIENTES MAIS VELHOS. A MEDICAÇÃO DEVE SER DESCONTINUADA IMEDIATAMENTE NA PRESENÇA DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA SIGNIFICANTE, SUSPEITA OU APARENTE. EM ALGUNS CASOS, A DISFUNÇÃO HEPÁTICA TEM PROGREDIDO APESAR DA DESCONTINUAÇÃO DO MEDICAMENTO.

TROMBOCITOPENIA: A FREQUÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS (PARTICULARMENTE ENZIMAS HEPÁTICAS AUMENTADAS E TROMBOCITOPENIA) PODE ESTAR RELACIONADA À DOSE. NUM ESTUDO CLÍNICO COM DIVALPROATO DE SÓDIO COMO MONOTERAPIA EM PACIENTES COM EPILEPSIA, 34/126 PACIENTES (27%) RECEBENDO APROXIMADAMENTE 50 MG/KG/DIA EM MÉDIA, APRESENTARAM PELO MENOS UM VALOR DE PLAQUETAS 75 X 10^9/L. APROXIMADAMENTE METADE DESSES PACIENTES TIVERAM O TRATAMENTO DESCONTINUADO, COM RETORNO DAS CONTAGENS DE PLAQUETAS AO NORMAL. NOS PACIENTES REMANESCENTES, AS CONTAGENS DE PLAQUETAS NORMALIZARAM-SE COM TRATAMENTO CONTINUADO. NESTE ESTUDO, A PROBABILIDADE DE TROMBOCITOPENIA PARECEU AUMENTAR SIGNIFICATIVAMENTE EM CONCENTRAÇÕES TOTAIS DE VALPROATO 110 MCG/ML (MULHERES) OU 135 MCG/ML (HOMENS). EVIDÊNCIA DE HEMORRAGIA, LESÃO OU UM DISTÚRBIO DE HEMOSTASIA/COAGULAÇÃO É UMA INDICAÇÃO PARA REDUÇÃO DA DOSE OU DESCONTINUAÇÃO DA TERAPIA. O BENEFÍCIO TERAPÊUTICO QUE PODE ACOMPANHAR AS MAIORES DOSES DEVERÁ, PORTANTO, SER CONSIDERADO CONTRA A POSSIBILIDADE DE MAIOR INCIDÊNCIA

DE EVENTOS ADVERSOS. POR CAUSA DE RELATOS DE TROMBOCITOPENIA, INIBIÇÃO DA FASE SECUNDÁRIA DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA E OS PARÂMETROS ANORMAIS DE COAGULAÇÃO (POR EXEMPLO, BAIXO FIBRINOGÊNIO), CONTAGEM DE PLAQUETAS E TESTES DE COAGULAÇÃO SÃO RECOMENDADOS ANTES DO INÍCIO DA TERAPIA E EM INTERVALOS PERIÓDICOS. ISTO É RECOMENDADO PARA PACIENTES QUE ESTÃO RECEBENDO DIVALPROATO DE SÓDIO ANTES DA CIRURGIA PLANEJADA.

PANCREATITE: CASOS DE PANCREATITE ENVOLVENDO RISCO À VIDA FORAM RELATADOS TANTO EM CRIANÇAS COMO EM ADULTOS QUE RECEBERAM VALPROATO. ALGUNS DESSES CASOS FORAM DESCRITOS COMO HEMORRÁGICOS COM RÁPIDA PROGRESSÃO DOS SINTOMAS INICIAIS PARA ÓBITO. ALGUNS CASOS OCORRERAM LOGO APÓS O INÍCIO DO USO, MAS TAMBÉM APÓS VÁRIOS ANOS DE USO. O ÍNDICE BASEADO NOS CASOS RELATADOS, EXCEDE O ESPERADO NA POPULAÇÃO EM GERAL E HOUVE CASOS NOS QUAIS A PANCREATITE RECORREU APÓS NOVA TENTATIVA COM VALPROATO. EM ESTUDOS CLÍNICOS, OCORRERAM 2 CASOS DE PANCREATITE EM 2416 PACIENTES SEM ETIOLOGIA ALTERNATIVA. PACIENTES E RESPONSÁVEIS DEVEM SER ADVERTIDOS PARA DOR ABDOMINAL, NÁUSEA, VÔMITOS E/OU ANOREXIA, QUE PODEM SER SINTOMAS DE PANCREATITE, REQUERENDO AVALIAÇÃO MÉDICA IMEDIATA. SE FOR DIAGNOSTICADA PANCREATITE, VALPRENE® DEVERÁ SER DESCONTINUADO. O TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA A CONDIÇÃO MÉDICA SUBJACENTE DEVE SER INICIADO CONFORME CLINICAMENTE INDICADO.

Carcinogênese, mutagênese e fertilidade: Observou-se um aumento estatisticamente significante de fibrossarcomas subcutâneos em ratos *Sprague Dawley* que recebiam altas doses de valproato por dois anos e de adenomas pulmonares benignos, relacionados com a dose, em camundongos machos. O significado desses achados para os humanos não é conhecido no momento. Estudos com valproato, usando sistemas bacterianos e mamíferos não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento na frequência de aberrações cromossômicas (SCE) em um estudo citogenético *in vivo* em ratos. Aumento na frequência de alterações nas cromátides irmãs foi relatado em um estudo de crianças epilépticas recebendo valproato, mas esta associação não foi observada em estudos conduzidos com adultos. Houve algumas evidências de que a frequência de SCE poderia estar associada com epilepsia. O significado biológico desse aumento não é conhecido. O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.

Uso durante a gravidez e amamentação: Há múltiplos relatos na literatura clínica, que indicam que o uso de medicamentos anticonvulsivantes em geral, durante a gravidez, resulta em um aumento da incidência de defeitos congênitos no feto. Embora os dados sejam mais extensos com respeito à trimetadiona, parametadiona, fenitoína e fenobarbital, relatos indicam uma possível associação similar com o uso de outros medicamentos anticonvulsivantes. Portanto, medicamentos anticonvulsivantes só devem ser administrados a mulheres com potencial para engravidar se demonstrarem claramente serem essenciais no tratamento de suas crises. De acordo com dados publicados e não publicados, o valproato pode produzir efeitos teratogênicos, como defeitos no canal neural (por exemplo, espinha bífida) em filhos de mulheres que estejam recebendo o medicamento durante a gravidez. A incidência de defeitos no canal neural no feto pode ser aumentada em gestantes que recebam valproato durante o primeiro trimestre da gravidez. Outras anormalidades congênitas (defeitos crânio-faciais, malformações cardiovasculares e anormalidades envolvendo vários sistemas corporais), compatíveis ou incompatíveis com a vida, têm sido relatadas. A alta incidência de anomalias congênitas em mulheres com desordens convulsivas tratadas com medicações antiepilépticas não estabelece uma relação causa-efeito, pois existem problemas metodológicos intrínsecos na obtenção adequada de dados de teratogenicidade do medicamento em humanos; fatores genéticos ou condições próprias da epilepsia, podem ser mais importantes na contribuição de anomalias congênitas do que a terapia medicamentosa. Pacientes recebendo valproato podem desenvolver anormalidades de coagulação; uma paciente que tinha fibrinogênio baixo quando recebeu múltiplos anticonvulsivantes, incluindo valproato, deu a luz a um recém-nascido com afibrinogenemia, que morreu subsequentemente de hemorragia; portanto, se estiver sendo usado durante a gravidez, os parâmetros de coagulação deverão ser monitorizados cuidadosamente. Insuficiências hepáticas, resultando em mortes de um recém-nascido e de um lactente, foram relatadas após o uso de valproato durante a gravidez. Estudos em animais também demonstram teratogenicidade induzida por valproato. Medicamentos antiepilépticos não deverão ser descontinuados abruptamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para prevenir crises mais severas devido à alta possibilidade de desenvolvimento de estado epiléptico com hipóxia concomitante e risco à vida. Em casos individuais onde a gravidade e frequência de crises são tais que a remoção do medicamento não apresente um risco sério para o paciente, a descontinuação do medicamento pode ser considerada antes e durante a gravidez. No entanto, isto não pode ser substimado para crises menores. Se este medicamento for usado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar durante a administração do medicamento, a paciente deverá ser avaliada em relação ao potencial risco para o feto. Testes para detectar defeitos do canal neural e outros usando procedimentos atualmente aceitos deverão ser considerados como parte da rotina pré-natal em mulheres em idade fértil recebendo valproato. O valproato é excretado no leite materno. As concentrações no leite materno foram relatadas sendo de 1% a 10% das concentrações séricas. Deve-se levar em consideração a interrupção da amamentação quando o divalproato de sódio for administrado a uma mulher lactante.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Pacientes idosos: Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relataram lesão acidental, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doença preexistentes e uso de medicamentos concomitantes entre estes pacientes. Em pacientes idosos, a dosagem deveria ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato deveriam ser consideradas em pacientes com menor consumo de fluidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: Experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o ácido valproico deverá ser usado como agente único, com extrema cautela devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzima, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valproico não ligado e valor rotulado total. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valproico. A interpretação das concentrações de ácido valproico em crianças deverá considerar os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas.

Interações medicamentosas:

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato: As medicações que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis de glucuronil transferase, podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato porque a oxidação mediada por microssomos do citocromo P450 é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparada à glicuronidação e beta-oxidação. Devido a estas alterações na depuração de valproato, a sua monitorização e as concentrações de medicações concomitantes deverão ser aumentadas sempre que medicações indutoras de enzimas forem introduzidas ou retiradas. A lista seguinte oferece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicações comumente prescritas ou usadas, sobre a farmacocinética do valproato. A lista não é completa, uma vez que novas interações estão sendo continuamente relatadas.

Medicamentos com importante potencial de interação:

Ácido acetilsalicílico: Um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas a pacientes pediátricos revelou um decréscimo na proteína ligada e uma inibição do metabolismo do valproato. A fração livre de valproato aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato, administrado como monoterapia. Cuidados devem ser observados se valproato e aspirina forem administrados concomitantemente.

Felbamato: Um decréscimo na dosagem de valproato pode ser necessário quando a terapia com felbamato for iniciada. Doses baixas de valproato podem ser necessárias quando usado concomitantemente com felbamato.

Rifampicina: Um estudo envolvendo a administração de uma dose única de valproato (7mg/kg) 36 horas após cinco noites de doses diárias com rifampicina (600mg) revelou um aumento de 40% na depuração oral do valproato. Ajustes de doses podem ser necessários quando for administrado com rifampicina.

Medicamentos com interação sem importância clínica:

Antiácidos: Um estudo envolvendo a coadministração de 500mg de valproato com antiácidos comumente administrados não revelou nenhum efeito sobre a absorção do valproato.

Clorpromazina: O uso concomitante de clorpromazina e valproato revelou um aumento de 15% nos níveis plasmáticos nas "concentrações de vale" de valproato.

Haloperidol: Um estudo envolvendo a administração de haloperidol a pacientes esquizofrênicos que já vinham recebendo valproato não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de vale do valproato.

Cimetidina e ranitidina: Não afetam a depuração de valproato.

Efeitos de valproato em outros medicamentos: O valproato é um fraco inibidor de algumas enzimas do citocromo P450, epoxihidrase e glucuronil-transferase. A lista seguinte oferece informações sobre a influência de valproato sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicações mais comumente prescritas. A lista não está completa, uma vez que novas interações estão sendo continuamente registradas.

Amitriptilina/nortriptilina: O uso concomitante de valproato com amitriptilina tem sido raramente associado com toxicidade. Monitorização dos níveis de amitriptilina devem ser considerados para pacientes que fazem o uso concomitante de valproato com amitriptilina. Deve-se considerar a redução de dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.

Carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): Níveis séricos de CBZ diminuem 17% enquanto que de CBZ-E aumentam em torno de 45% em coadministração de valproato e CBZ para pacientes epilépticos.

Clonazepam: O uso concomitante de ácido valproico e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises.

Diazepam: o valproato desloca o diazepam de seus locais de ligação com albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de valproato aumenta a fração livre do diazepam em torno de 90% em voluntários sadios. A depuração plasmática e o volume de distribuição para o diazepam livre foi reduzido em torno de 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.

Etossuximida: Pacientes recebendo valproato e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorizados para alterações das concentrações séricas de ambas as medicações.

Lamotrigina: A meia-vida de eliminação da lamotrigina aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com valproato, portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos.

Fenobarbital: O valproato inibe o metabolismo do fenobarbital. Todos os pacientes recebendo terapia concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbiturates deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida quando necessário.

Primidona: É metabolizada em barbiturato e, portanto, os mesmos cuidados adotados para fenobarbital deverão aqui ser observados.

Fenitoína: O valproato desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. Em pacientes com epilepsia, têm ocorrido relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato e fenitoína. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.

Varfarina: Testes para monitorização de coagulação deverão ser realizados, se a terapia com valproato for instituída em pacientes tomando anticoagulantes.

Zidovudina: Em pacientes que foram soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu em torno de 38% após a administração de valproato; a meia-vida da zidovudina não foi afetada.

Tolbutamida: A partir de experimentos *in vitro*, a fração não ligada de tolbutamida aumentou de 20% a 50% quando adicionada a amostras de plasma de pacientes tratados com valproato. A relevância clínica deste deslocamento é desconhecida.

Paracetamol: O valproato não exerceu nenhum efeito sobre os parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando foi administrado concomitantemente a três pacientes epilépticos.

Clozapina: Em pacientes psicóticos não foram observadas interações quando as duas drogas foram administradas concomitantemente.

Lítio: A coadministração de valproato (500mg duas vezes ao dia) e lítio (300mg três vezes ao dia), a voluntários sadios do sexo masculino, não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.

Lorazepam: A administração concomitante com valproato em homens saudáveis voluntários, foi seguida de uma diminuição de 17% na depuração plasmática de lorazepam.

Contraceptivos esteroides: A administração de dose única por dois meses de etiniloestradiol/levonorgestrel para mulheres em terapia com valproato não revelou qualquer interação farmacocinética.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:

EPILEPSIA:

CRISES PARCIAIS COMPLEXAS: COM BASE EM UM ENSAIO PLACEBO-CONTROLADO DE TERAPIA ADJUVANTE PARA O TRATAMENTO DE CRISES PARCIAIS COMPLEXAS, O DIVALPROATO FOI GERALMENTE BEM TOLERADO, SENDO QUE A MAIORIA DOS EVENTOS ADVERSOS FORAM CONSIDERADOS BRANDOS A MODERADOS. A INTOLERÂNCIA FOI A PRINCIPAL RAZÃO PARA A DESCONTINUAÇÃO NOS PACIENTES TRATADOS COM DIVALPROATO DE SÓDIO (6%), EM RELAÇÃO AOS PACIENTES TRATADOS COM PLACEBO (1%). COMO OS PACIENTES FORAM TAMBÉM TRATADOS COM OUTROS MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS, NÃO É POSSÍVEL, NA MAIORIA DOS CASOS, DETERMINAR SE OS EFEITOS ADVERSOS SÃO ASSOCIADOS AO VALPROATO DE SÓDIO SOMENTE OU À COMBINAÇÃO DE MEDICAÇÕES. A SEGUIR SÃO APRESENTADAS AS REAÇÕES ADVERSAS RELATADAS POR 5% DOS PACIENTES, COM INCIDÊNCIA MAIOR QUE NO GRUPO PLACEBO, TRATADOS COM VALPROATO DE SÓDIO COMO TERAPIA ADJUVANTE.

GERAL: DOR DE CABEÇA, ASTENIA, FEBRE.

TRATO GASTRINTESTINAL: NÁUSEA, VÔMITO, DOR ABDOMINAL, DIARREIA, ANOREXIA, DISPEPSIA E CONSTIPAÇÃO.

SISTEMA NERVOSO: SONOLÊNCIA, TREMOR, TONTURA, DIPLOPIA, AMBLIOPIA/ VISÃO EMBAÇADA, ATAXIA, NISTAGMO, LABILIDADE EMOCIONAL, ALTERAÇÃO NO PENSAMENTO, AMNÉSIA.

SISTEMA RESPIRATÓRIO: SINTOMAS GRIPAIS, INFECÇÃO, BRONQUITE, RINITE.

OUTROS: ALOPECIA, PERDA DE PESO.

A SEGUIR SÃO APRESENTADAS AS REAÇÕES ADVERSAS RELATADAS POR 5% DOS PACIENTES, COM INCIDÊNCIA MAIOR QUE NO GRUPO RECEBENDO DOSES BAIXAS, TRATADOS COM ALTAS DOSES DE VALPROATO DE SÓDIO EM MONOTERAPIA. COMO OS PACIENTES FORAM DESCONTINUADOS DE OUTRA MEDICAÇÃO ANTIEPILÉPTICA DURANTE A PRIMEIRA PARTE DO ESTUDO, NÃO É POSSÍVEL, EM MUITOS CASOS, DETERMINAR SE OS EFEITOS ADVERSOS SÃO ASSOCIADOS AO VALPROATO DE SÓDIO SOMENTE OU À COMBINAÇÃO DE MEDICAÇÕES. DOR DE CABEÇA TEVE A MESMA INCIDÊNCIA QUE NO GRUPO DE DOSE BAIXA.

GERAL: ASTENIA.

SISTEMA DIGESTIVO: NÁUSEA, DIARREIA, VÔMITO, DOR ABDOMINAL, ANOREXIA, DISPEPSIA.

SISTEMA LINFÁTICO/HEMATOLÓGICO: TROMBOCITOPENIA, EQUIMOSE.

METABOLISMO/NUTRICIONAL: GANHO DE PESO, EDEMA PERIFÉRICO.

SISTEMA NERVOSO: TREMOR, SONOLÊNCIA ,TONTURA, INSÔNIA, NERVOSISMO, AMNÉSIA, NISTAGMO, DEPRESSÃO.

SISTEMA RESPIRATÓRIO: INFECÇÃO, FARINGITE, DISPNEIA.

PELE E ANEXOS: ALOPECIA.

SENTIDOS: AMBLIOPIA/ VISÃO EMBAÇADA, TINIDO.

A SEGUIR SÃO APRESENTADAS AS REAÇÕES ADVERSAS RELATADAS POR >1% E < 5% DOS PACIENTES TRATADOS COM VALPROATO DE SÓDIO EM ENSAIOS CONTROLADOS DE CRISES PARCIAIS COMPLEXAS.

GERAL: DOR NAS COSTAS, DOR NO PEITO, MAL ESTAR.

SISTEMA CARDIOVASCULAR: TAQUICARDIA, HIPERTENSÃO, PALPITAÇÃO.

SISTEMA DIGESTIVO: APETITE AUMENTADO, FLATULÊNCIA, HEMATEMESE, ERUCTAÇÃO, PANCREATITE, ABCESSO PERIODONTAL.

SISTEMA LINFÁTICO/HEMATOLÓGICO: PETÉQUIA.

DESORDENS METABÓLICAS/ NUTRICIONAIS: TGO E TGP AUMENTADAS.

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO: MIALGIA, CONTRAÇÃO MUSCULAR, ARTRALGIA, CÃIBRA NA PERNA, MIASTENIA.

SISTEMA NERVOSO: ANSIEDADE, CONFUSÃO, ALTERAÇÃO NO ANDAR, PARESTESIA, HIPERTONIA, DESCOORDENAÇÃO MOTORA, ALTERAÇÃO NOS SONHOS, ALTERAÇÃO NA PERSONALIDADE.

SISTEMA RESPIRATÓRIO: SINUSITE, TOSSE AUMENTADA, PNEUMONIA, EPISTAXE.

PELE E ANEXOS: EDEMA, PRURIDO, PELE SECA.

SENTIDOS: ALTERAÇÕES NO PALADAR, NA VISÃO E NA AUDIÇÃO, SURDEZ, OTITE MÉDIA.

SISTEMA UROGENITAL: INCONTINÊNCIA URINÁRIA, VAGINITE, DISMENORREIA, AMENORREIA, FREQUÊNCIA URINÁRIA.

OUTRAS POPULAÇÕES DE PACIENTES: OS EVENTOS ADVERSOS QUE FORAM RELATADOS COM TODAS AS FORMAS DE DOSAGEM DE VALPROATO NO TRATAMENTO DE EPILEPSIA, RELATOS ESPONTÂNEOS E OUTRAS FONTES SÃO LISTADOS A SEGUIR PARA O CORPO TODO.

GASTRINTESTINAIS: OS EFEITOS COLATERAIS MAIS FREQUENTEMENTE RELATADOS NO INÍCIO DA TERAPIA SÃO NÁUSEA, VÔMITO E INDIGESTÃO. SÃO EFEITOS USUALMENTE TRANSITÓRIOS E RARAMENTE REQUEREM INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO. DIARREIA, DOR ABDOMINAL E CONSTIPAÇÃO TÊM SIDO RELATADOS. TANTO ANOREXIA COM PERDA DE PESO, QUANTO AUMENTO DO APETITE COM GANHO DE PESO TÊM SIDO INFORMADOS. A ADMINISTRAÇÃO DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS DE DIVALPROATO DE SÓDIO, DE LIBERAÇÃO ENTÉRICA, PODE RESULTAR NA REDUÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS GASTRINTESTINAIS.

SNC: FORAM OBSERVADOS EFEITOS SEDATIVOS EM PACIENTES SOB TRATAMENTO APENAS COM VALPROATO DE SÓDIO; PORÉM, ESSES SÃO MAIS FREQUENTES EM PACIENTES RECEBENDO TERAPIAS COMBINADAS. A SEDAÇÃO GERALMENTE DIMINUI COM A REDUÇÃO DE OUTROS MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS ADMINISTRADOS CONCOMITANTEMENTE. TREMORES (PODEM SER DOSE-RELACIONADOS), ALUCINAÇÕES, ATAXIA, CEFALEIA, NISTAGMO, DIPLOPIA, *ASTERIXIS*, ESCOTOMAS, DISARTRIA, VERTIGEM, CONFUSÃO, INCOORDENAÇÃO MOTORA, HIPERESTESIA E PARKINSONISMO. RAROS CASOS DE COMA OCORRERAM EM PACIENTES RECEBENDO VALPROATO ISOLADO OU EM COMBINAÇÃO COM FENOBARBITAL. EM RAROS CASOS, ENCEFALOPATIA, COM FEBRE, DESENVOLVEU-SE LOGO APÓS A INTRODUÇÃO DA MONOTERAPIA COM VALPROATO, SEM EVIDÊNCIA DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA OU NÍVEIS PLASMÁTICOS INAPROPRIADOS. TODOS OS PACIENTES RECUPERAM-SE APÓS A SUSPENSÃO DO MEDICAMENTO. VÁRIOS RELATOS MENCIONARAM DEMÊNCIA E PSEUDOATROFIA REVERSÍVEL EM ASSOCIAÇÃO COM A TERAPIA COM VALPROATO.

DERMATOLÓGICAS: PERDA TEMPORÁRIA DE CABELOS, ERUPÇÕES CUTÂNEAS, FOTOSSENSIBILIDADE, PRURIDO GENERALIZADO, ERITEMA MULTIFORME E SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON. CASOS RAROS DE NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA FORAM RELATADOS INCLUINDO UM CASO FATAL NUM LACTENTE DE SEIS MESES DE IDADE RECEBENDO VALPROATO E VÁRIOS OUTROS MEDICAMENTOS CONCOMITANTES. UM CASO ADICIONAL DE NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA RESULTANTE EM ÓBITO FOI RELATADO NUM PACIENTE COM 35 ANOS DE IDADE COM AIDS, RECEBENDO VÁRIOS MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E COM HISTÓRICO DE MÚLTIPLAS REAÇÕES CUTÂNEAS A MEDICAMENTO.

PSIQUIÁTRICAS: OBSERVARAM-SE CASOS DE LABILIDADE EMOCIONAL, DEPRESSÃO, PSICOSE, AGRESSIVIDADE E HOSTILIDADE, HIPERATIVIDADE, DETERIORAÇÃO DO COMPORTAMENTO.

MUSCULOESQUELÉTICAS: FRAQUEZA.

HEMATOLÓGICAS: FOI RELATADA TROMBOCITOPENIA. O VALPROATO INIBE A FASE SECUNDÁRIA DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA. ISSO PODE SER REFLETIDO NA ALTERAÇÃO DO TEMPO DE SANGRAMENTO. PETÉQUIAS, HEMATOMAS, EPISTAXIS E HEMORRAGIA ABUNDANTE FORAM RELATADAS. LINFOCITOSE RELATIVA, MACROCITOSE, ANEMIA INCLUINDO MACROCÍTICA COM OU SEM DEFICIÊNCIA DE FOLATO, PANCITOPENIA, ANEMIA APLÁSICA, HIPOFIBRINOGENEMIA E PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE FORAM NOTADAS, ASSIM COMO LEUCOPENIA, EOSINOFILIA E DEPRESSÃO DE MEDULA ÓSSEA.

HEPÁTICAS: SÃO FREQUENTES PEQUENAS ELEVAÇÕES DE TRANSAMINASES (TGO E TGP) E DE HDL, QUE PARECEM ESTAR RELACIONADAS ÀS DOSES. OCASIONALMENTE, OS RESULTADOS DE EXAMES DE LABORATÓRIO INCLUEM TAMBÉM AUMENTOS DE BILIRRUBINA SÉRICA E ALTERAÇÕES DE OUTRAS PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA. TAIS RESULTADOS PODEM REFLETIR HEPATOTOXICIDADE POTENCIALMENTE GRAVE.

ENDÓCRINO: MENSTRUAÇÃO IRREGULAR, AMENORREIA SECUNDÁRIA, AUMENTO DAS MAMAS, GALACTORREIA E TUMEFAÇÃO DA GLÂNDULA PARÓTIDA, TESTES DA FUNÇÃO DA TIREOIDE ANORMAL. EXISTEM RELATOS ESPONTÂNEOS DE DISTÚRBIOS DE OVÁRIO POLICÍSTICO. A RELAÇÃO CAUSA E EFEITO NÃO FOI ESTABELECIDA.

PANCREÁTICAS: TEM SIDO RELATADA PANCREATITE AGUDA EM PACIENTES RECEBENDO VALPROATO, INCLUINDO RAROS CASOS FATAIS.

METABÓLICAS: HIPERAMONEMIA, HIPONATREMIA E SECREÇÃO DE HAD ALTERADA. EXISTEM RAROS RELATOS DE SÍNDROME DE FANCONI OCORRENDO PRIMARIAMENTE EM CRIANÇAS. HIPERGLICINEMIA (ELEVADA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE GLICINA) FOI ASSOCIADA A UMA FATALIDADE EM UM PACIENTE COM HIPERGLICINEMIA NÃO CETÓTICA PREEXISTENTE. DIMINUIÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE CARNITINA, TAMBÉM FORAM OBSERVADAS, EMBORA A RELEVÂNCIA CLÍNICA SEJA DESCONHECIDA.

ÓRGÃOS DOS SENTIDOS: PERDA DA AUDIÇÃO, IRREVERSÍVEL OU REVERSÍVEL, FOI RELATADA; NO ENTANTO, A RELAÇÃO CAUSA E EFEITO NÃO FOI DETERMINADA. DOR NO OUVIDO TAMBÉM FOI RELATADA.

UROGENITAIS: ENURESE, INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO.

OUTRAS: ANAFILAXIA, EDEMA DE EXTREMIDADES, LÚPUS ERITEMATOSO, DOR NOS OSSOS, TOSSE AUMENTADA, PNEUMONIA, OTITE MÉDIA, BRADICARDIA, VASCULITE CUTÂNEA E FEBRE.

Superdose: Doses de Valprene® acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes têm se recuperado a partir de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120mcg/mL. Em situações de doses muito elevadas, a fração do medicamento não ligado a proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção do medicamento. O benefício da lavagem gástrica ou émese, variarão com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre SNC. Devido a naloxona poder teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato, deve ser usada com precaução.

Armazenagem: DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Nº do lote e data de fabricação: VIDE CARTUCHO

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

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659
M.S. n° 1.0370.0294

401288/05

LABORATÓRIO
TEUTO BRASILEIRO S/A.
CNPJ - 17.159.229/0001-76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA
CEP 75132-140 - Anápolis - GO
Indústria Brasileira

PAPEL RECICLÁVEL

SACteuto 0800621800 sac@teuto.com.br