



MODELO DE BULA – VERSÃO PACIENTE

TORVAL CR[®]

valproato de sódio/ ácido valpróico

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Nome comercial: **TORVAL CR[®]**

Denominação genérica: **valproato de sódio/ ácido valpróico**

APRESENTAÇÕES:

TORVAL CR[®] 300 mg: embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada

TORVAL CR[®] 500 mg: embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de TORVAL CR[®] 300 mg contém:

199,8 mg de valproato de sódio e 87,0 mg de ácido valpróico, equivalentes a 300 mg de valproato de sódio.

Excipientes: dióxido de silício coloidal, hipromelose, etilcelulose, sílica hidratada, sacarina sódica, glicerol, dióxido de titânio, eudragit E 100, eudragit NE 30D, macrogol e talco.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de TORVAL CR[®] 500 mg contém:

333 mg de valproato de sódio e 145 mg de ácido valpróico, equivalentes a 500 mg de valproato de sódio.



Excipientes: dióxido de silício coloidal, hipromelose, etilcelulose, sílica hidratada, sacarina sódica, glicerol, dióxido de titânio, eudragit E 100, eudragit NE 30D, macrogol e talco.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

TORVAL CR[®] está indicado no tratamento de epilepsia parcial, generalizada ou outros tipos de epilepsia, particularmente com os seguintes tipos de crises: ausência complexa (ou atípica), mioclônicas, tônico-clônicas, atônicas, mistas, assim como epilepsia parcial: crises simples ou complexas, secundárias generalizadas, síndromes específicas (West, Lennox-Gastaut).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

TORVAL CR[®] é uma formulação em que o ingrediente ativo valproato de sódio é liberado de forma prolongada do comprimido, reduzindo as concentrações de pico do ingrediente ativo e assegurando uma concentração plasmática mais uniforme ao longo do dia.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

TORVAL CR[®] é contraindicado em pacientes com alergia a qualquer componente da formulação, com sinais de reação alérgica como: irritação de pele, problemas na respiração ou na deglutição, inchaço nos lábios, rosto, garganta ou língua. É contraindicado também no caso de doença no fígado, histórico pessoal ou familiar de problemas no fígado e no caso de uma doença rara chamada porfiria. Caso você não tenha certeza se as contraindicações mencionadas se aplicam no seu caso, contate o seu médico ou o farmacêutico antes de tomar o medicamento.

Este medicamento é contraindicado para o uso por crianças com peso menor que 20 kg.

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



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

Gerais: ainda que não haja evidência específica de recorrência súbita de sintomas subjacentes após a interrupção de tratamento com valproato, a interrupção deve normalmente ser feita apenas sob a supervisão de um médico e de forma gradual. O motivo é a possibilidade de alterações súbitas em concentrações plasmáticas dando lugar a recorrência de sintomas.

Disfunção hepática: graves danos hepáticos, incluindo insuficiência hepática por vezes resultando em fatalidade, foram relatados raramente. A experiência com epilepsia indicou que os pacientes com maior risco, especialmente em casos de tratamento anticonvulsivante múltiplo, são bebês e em particular crianças com menos de 3 anos de idade e aquelas com graves distúrbios convulsivos, doenças orgânicas do cérebro e/ou doença metabólica congênita ou degenerativa associada com retardamento mental (ver Uso em Crianças).

Na maioria dos casos, tal dano hepático ocorreu nos primeiros 6 meses de tratamento, sendo o período de máximo risco entre 2ª e 12ª semana. – *Sinais sugestivos:* sintomas clínicos são essenciais para o diagnóstico precoce. Em particular as condições a seguir, que podem anteceder a icterícia, devem ser consideradas, especialmente para pacientes em risco: - Sintomas não-específicos, em geral de início súbito, tais como debilidade, mal estar, anorexia, letargia, edemas e sonolência, algumas vezes associados ao vômito recorrente e à dor abdominal. - Em pacientes com epilepsia pode ocorrer recorrência de convulsões.

Esses são indicativos da interrupção imediata de tratamento com o medicamento.

Os pacientes (ou suas famílias, no caso de crianças) devem ser instruídos a relatar imediatamente esses sinais ao médico. Uma investigação incluindo exame clínico e a avaliação biológica da função hepática deve ser realizada imediatamente. –

Deteção: a função hepática deve ser avaliada antes do tratamento e monitorada periodicamente durante os primeiros 6 meses do tratamento, especialmente em pacientes de maior risco e naqueles com histórico de doenças hepáticas.

Entre as investigações mais comuns, os testes que refletem a síntese de proteína, especialmente a taxa de protrombina, são os mais relevantes. A confirmação de taxa de protrombina abaixo do normal, especialmente associada a outras anomalias biológicas (diminuição significativa de fibrinogênio e fatores de coagulação; aumento de bilirrubina e transaminases) exige a interrupção do tratamento com TORVAL CR®.



Como precaução e no caso de administração concomitante, o tratamento com salicilatos também deve ser interrompido, pois estes utilizam a mesma via metabólica.

Como ocorre com a maioria dos medicamentos antiepilépticos, é comum observar-se aumento das enzimas hepáticas, especialmente no início do tratamento; isso também é transitório. Investigações biológicas mais extensas (incluindo taxa de protrombina) são recomendadas para esses pacientes; a redução na dosagem pode ser considerada quando apropriado e os testes devem ser repetidos conforme necessário.

Pancreatite: a pancreatite grave resultando em fatalidade foi relatada muito raramente. Pacientes apresentando náusea, vômito ou dor abdominal aguda devem submeter-se à avaliação médica imediatamente (incluindo verificação do nível de amilase sérica). O risco é maior para crianças mais jovens e diminui com o avanço da idade. Fatores de risco podem incluir convulsões graves e grave debilidade neurológica com tratamento anticonvulsivo combinado. A insuficiência hepática aliada à pancreatite aumenta o risco de fatalidade. No caso de pancreatite, o tratamento com TORVAL CR® deve ser interrompido.

Ideação e comportamento suicidas: a ideação e comportamento suicidas foram relatados em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados placebos-controlados de medicamentos antiepilépticos também mostrou um risco pequeno do aumento de ideação e comportamento suicidas. O mecanismo desse risco não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de risco aumentado para o valproato de sódio. Portanto, sinais de ideação e comportamento suicidas devem ser monitorados nos pacientes e tratamento apropriado deverá ser considerado. Os pacientes (ou seus responsáveis) devem ser aconselhados a buscar auxílio médico caso surjam sinais de ideação ou comportamento suicidas.

Hematológicas: exames de sangue (contagem celular, incluindo contagem de plaquetas, tempo de sangramento e testes de coagulação) são recomendados antes do início do tratamento ou antes de cirurgia em casos de hematoma ou sangramento espontâneos (ver Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, pode ser necessária a diminuição da dose. Como o monitoramento de concentrações plasmáticas pode



levar a uma conclusão equivocada, a dosagem deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico (ver Como devo usar este medicamento?).

Lúpus eritematoso sistêmico: embora distúrbios imunológicos tenham sido observados apenas raramente durante o uso da combinação valproato de sódio/ácido valpróico, o benefício potencial do medicamento deve ser avaliado contra o risco potencial em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (ver Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Hiperamonemia: quando suspeitar-se de uma deficiência enzimática no ciclo da uréia, investigações metabólicas devem ser realizadas antes do tratamento devido ao risco de hiperamonemia com TORVAL CR®.

Ganho de peso: TORVAL CR® (causa comumente ganho de peso, que pode ser acentuado e progressivo. Os pacientes devem ser alertados quanto ao risco de ganho de peso no início do tratamento e estratégias apropriadas devem ser adotadas para minimizar esse efeito (ver Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Pacientes diabéticos: TORVAL CR® é eliminado principalmente pelos rins, parcialmente na forma de corpos cetônicos; isso pode acarretar em resultados falso-positivos nos testes de urina para a identificação de possíveis diabéticos.

Uso na gravidez: mulheres com potencial de gravidez não devem ser tratadas com TORVAL CR® sem aconselhamento neurológico especializado. Mulheres tomando TORVAL CR® e que engravidarem deve receber aconselhamento neurológico especializado e os benefícios do uso de TORVAL CR® devem ser avaliados contra os riscos.

TORVAL CR® é o antiepiléptico indicado para pacientes com certos tipos de epilepsia, tais como epilepsia generalizada $\pm$ mioclônica/fotossensível. Para epilepsia parcial, TORVAL CR® só deve ser usado em pacientes que apresentem resistência a outros tratamentos.

Caso uma gravidez esteja sendo planejada, deve-se considerar a interrupção do tratamento com TORVAL CR®. Quando o tratamento com TORVAL CR® é julgado necessário, deve-se tomar precauções para minimizar o risco teratogênico.

Com base na experiência no tratamento de mães com epilepsia, o risco associado ao uso da combinação de valproato de sódio/ácido valpróico durante a gravidez foi descrito da seguinte forma:

- *Risco associado à epilepsia e antiepilépticos*



Em crianças nascidas de mães epiléticas sob qualquer tratamento antiepiléptico, a taxa geral de malformações foi demonstrada como sendo 2 a 3 vezes maior do que a taxa relatada (aproximadamente 3%) na população em geral. Um aumento no número de crianças com malformações foi relatado em casos de tratamento com medicamentos múltiplos. As malformações encontradas com maior frequência são lábio leporino e malformações cardiovasculares.

Estudos epidemiológicos sugeriram uma associação entre a exposição *in útero* da combinação valproato de sódio/ ácido valpróico e o risco de retardo de desenvolvimento. Retardo de desenvolvimento já foi relatado em crianças nascidas de mães com epilepsia. Não é possível diferenciar a causa, que pode ser devido a fatores genéticos, sociais, ambientais, à epilepsia materna ou ao tratamento antiepiléptico. Apesar desses riscos em potencial, não se deve interromper subitamente a terapia antiepiléptica, pois isso pode levar a convulsões repentinas que podem ter sérias consequências tanto para a mãe quanto para o feto.

- *Risco associado ao valproato*

Em animais: efeitos teratogênicos foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Há evidência experimental com animais de que altos níveis plasmático e o tamanho de uma dose individual são associados com defeitos do tubo neural.

Em humanos: o uso de valproato é associado a defeitos do tubo neural tais como mielomeningocele e espinha bífida. A frequência desse efeito é estimada em 1 a 2%. Uma maior incidência de pequenas ou grandes malformações incluindo defeitos do tubo neural, anomalias craniofaciais, malformação dos membros, malformações cardiovasculares, hipospádias e anomalias múltiplas envolvendo vários sistemas do corpo foi relatada em crianças nascidas de mães epiléticas tratadas com valproato.

Alguns dados de estudos com mulheres epiléticas sugeriram uma associação entre exposição *in útero* a valproato e o risco de retardo de desenvolvimento (frequentemente associado a anomalias craniofaciais), e particularmente de QI verbal.

Quando uma mulher planeja a gravidez, existe a oportunidade de reavaliar a necessidade do tratamento antiepiléptico. Mulheres com idade para engravidar devem ser informadas dos riscos e benefícios de continuar com o tratamento antiepiléptico durante a gravidez.

Foi demonstrado que a suplementação com folato antes da gravidez reduz a incidência de defeitos do tubo neural em crianças nascidas de mulheres de alto risco.



Apesar de não haver evidência direta de tais efeitos em mulheres tratadas com medicamentos antiepilépticos, elas devem ser aconselhadas a iniciar a suplementação com ácido fólico (5mg) tão logo seja interrompida a contracepção.

A evidência disponível sugere que a monoterapia anticonvulsivante é preferível. A dosagem deve ser reavaliada antes da concepção e a menor dose efetiva deve ser usada em doses divididas, pois a gravidez anormal tende a ser associada a uma maior dose total diária e ao tamanho de uma dose individual. A incidência de defeitos do tubo neural aumenta com a dose, principalmente acima de 1000 mg por dia. A administração em várias doses divididas ao longo do dia e o uso de uma formulação de liberação prolongada é preferível para evitar altos picos de nível plasmático.

Durante a gravidez, o tratamento antiepiléptico com TORVAL CR[®] não deve ser interrompido após mostrar-se efetivo.

Ainda assim, o monitoramento pré-natal especializado deve ser realizado para detectar a possível ocorrência de defeitos do tubo neural ou qualquer outra malformação. A gravidez deve ser cuidadosamente avaliada por ultra-som e outras técnicas quando apropriado.

- *Risco em neonatos:* casos muito raros de síndrome hemorrágica foram relatados em neonatos cujas mães tomaram a combinação valproato de sódio/ ácido valpróico durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica é relacionada à hipofibrinogenemia; afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Elas são possivelmente relacionadas a uma diminuição dos fatores de coagulação. Entretanto, essa síndrome não deve ser confundida com a diminuição dos fatores de vitamina K induzida por fenobarbital e outros medicamentos antiepilépticos de indução enzimática.

Portanto, a contagem de plaquetas, o nível de fibrinogênio plasmático, testes de coagulação e fatores de coagulação, devem ser investigados em neonatos.

Uso na amamentação: a excreção do medicamento no leite materno é baixo, com concentração entre 1 e 10% do nível sérico materno total; até o momento crianças alimentadas com o leite materno monitoradas durante o período neonatal não apresentaram efeitos clínicos. Aparentemente não há contraindicações ao aleitamento materno por pacientes tratadas com valproato de sódio.

Uso em crianças: graves danos hepáticos, incluindo insuficiência hepática por vezes resultando em fatalidade, foram relatados raramente. A experiência com epilepsia indicou que os pacientes com maior risco, especialmente em casos de tratamento



anticonvulsivante múltiplo, são bebês e em particular crianças com menos de 3 anos de idade e aquelas com graves distúrbios convulsivos, doenças orgânicas do cérebro e/ou doença metabólica congênita ou degenerativa associada com retardamento mental. Após os 3 anos de idade, a incidência de ocorrência é significativamente reduzida e reduz progressivamente com a idade.

O uso concomitante de salicilatos deve ser evitado em crianças com menos de 3 anos de idade devido ao risco de toxicidade hepática. Além disso, salicilatos não devem ser usados em crianças com menos de 16 anos de idade (ver Interações Medicamentosas).

A monoterapia é recomendada em crianças com menos de 3 anos de idade na prescrição de valproato de sódio, mas antes do início do tratamento deve ser avaliado o benefício potencial do medicamento contra risco de danos hepáticos ou pancreatite nestes pacientes

Uso em idosos: apesar da farmacocinética do valproato de sódio ser alterada em idosos sua significância clínica é limitada e a dose deverá ser determinada pelo controle das convulsões. O volume de distribuição é aumentado nos idosos e devido a reduzida ligação a albumina sérica, a proporção de fármaco livre aumenta. Isso influi na interpretação clínica de níveis plasmáticos de ácido valpróico.

Interações medicamentosas

Efeitos de TORVAL CR® em outros medicamentos

- *Antipsicóticos, inibidores de MAO, antidepressivos e benzodiazepinas:* TORVAL CR® pode potencializar o efeito de outros psicotrópicos como antipsicóticos, inibidores de MAO, antidepressivos e benzodiazepinas; portanto, o acompanhamento clínico é aconselhado e a dose dos outros psicotrópicos deve ser ajustada quando necessário.

Em particular, um estudo clínico sugeriu que adicionar olanzapina ao tratamento com valproato ou lítio pode aumentar significativamente o risco de certos eventos adversos associados à olanzapina, como neutropenia, tremores, boca seca, aumento de apetite e ganho de peso, disfunção da fala e sonolência.

- *Fenobarbital:* TORVAL CR® aumenta a concentração plasmática de fenobarbital, devido à inibição do catabolismo hepático, e pode ocorrer sedação, especialmente em crianças. Portanto, o acompanhamento clínico é recomendado durante os primeiros 15 dias de tratamento combinado, com redução imediata da dose de



fenobarbital se ocorrer sedação, e determinação do nível plasmático de fenobarbital quando apropriado.

- *Primidona*: TORVAL CR[®] aumenta o nível plasmático de primidona com exacerbação de seus efeitos adversos (como sedação); esses sinais desaparecem com tratamento a longo prazo. O acompanhamento clínico é recomendado, especialmente no início da terapia combinada, com ajustes na dose quando apropriado.

- *Fenitoína*: TORVAL CR[®] diminui a concentração plasmática total de fenitoína. Além disso, TORVAL CR[®] aumenta a forma livre de fenitoína com possíveis sintomas de superdosagem (o ácido valpróico desloca a fenitoína de seus sítios de ligação protéica no plasma e reduz seu catabolismo hepático). Portanto, acompanhamento clínico é recomendado. A forma livre de fenitoína deve ser avaliada, quando o nível plasmático for determinado.

- *Carbamazepina*: foi relatada toxicidade clínica na co-administração de TORVAL CR[®] e carbamazepina, pois TORVAL CR[®] pode potencializar os efeitos tóxicos de carbamazepina. O acompanhamento clínico é recomendado, especialmente no início da terapia combinada, com ajustes na dose quando apropriado.

- *Lamotrigina*: TORVAL CR[®] pode reduzir o metabolismo de lamotrigina e aumentar sua meia-vida média; a dose deve ser ajustada (reduzindo-se a dose de lamotrigina) quando apropriado. A co-administração de lamotrigina e TORVAL CR[®] pode aumentar o risco de irritação cutânea.

- *Zidovudina*: TORVAL CR[®] pode aumentar a concentração plasmática de zidovudina, levando a um aumento de toxicidade de zidovudina.

- *Anticoagulantes dependentes de vitamina K*: o efeito anticoagulante da varfarina e de outros anticoagulantes de cumarina pode ser aumentado após serem deslocados dos sítios de ligação protéica no plasma pelo ácido valpróico. O tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorado.

- *Temozolomida*: a co-administração de temozolomida e TORVAL CR[®] pode causar uma pequena diminuição na depuração de temozolomida, considerada como não relevante clinicamente.

Efeitos de outros medicamentos em TORVAL CR[®]

Antiepilépticos com efeitos de indução enzimática (incluindo *fenitoína*, *fenobarbital*, *carbamazepina*) diminuem a concentração plasmática de ácido valpróico. As



dosagens devem ser ajustadas conforme os níveis sanguíneos em caso de terapia combinada.

Por outro lado, a combinação de *felbamato* e TORVAL CR[®] pode aumentar a concentração plasmática de ácido valpróico. A dosagem de TORVAL CR[®] deve ser monitorada.

Mefloquina e cloroquina aumentam o metabolismo do ácido valpróico e podem baixar o limite de convulsão; portanto, convulsões epiléticas podem ocorrer em casos de terapia combinada. Pode ser necessário ajustar a dosagem de TORVAL CR[®].

O uso concomitante de TORVAL CR[®] e *agentes fortemente ligados a proteína* (ex. *ácido acetilsalicílico*), pode elevar os níveis plasmáticos de ácido valpróico livre.

Níveis plasmáticos de ácido valpróico podem aumentar (como resultado de metabolismo hepático reduzido) em casos de uso concomitante com *cimetidina* ou *eritromicina*.

Antibióticos carbapenêmicos, como *imipeném*, *panipenem* e *meropeném*: diminuição no nível sanguíneo de ácido valpróico, por vezes acompanhado de convulsões, foi observado no uso combinado de imipeném ou meropeném. Caso esses antibióticos precisarem ser administrados, recomenda-se monitorar cuidadosamente o nível sanguíneo de ácido valpróico.

Colestiramina pode diminuir a absorção de TORVAL CR[®].

Outras Interações

Recomenda-se cautela ao utilizar TORVAL CR[®] em combinação com antiepilépticos mais novos cuja farmacodinâmica não esteja bem estabelecida.

TORVAL CR[®] em geral não tem efeito de indução enzimática; como consequência, TORVAL CR[®] não reduz a eficácia de agentes estroprogestativos em mulheres recebendo contracepção hormonal, incluindo a pílula contraceptiva oral.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e utilizar equipamentos

O controle de convulsões proporcionado por TORVAL CR[®] pode permitir que o paciente obtenha habilitação para dirigir.

Os pacientes devem ser alertados quanto ao risco de sonolência transitória, especialmente em casos de politerapia anticonvulsiva ou quando associado com benzodiazepinas (ver Interações medicamentosas).



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

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

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

Conservar em temperatura ambiente (15° a 30°C). Proteger da umidade.

Não abra o blister até o momento de tomar o medicamento.

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:

TORVAL CR® 300 mg: apresenta-se sob a forma de comprimidos revestidos, de cor branca, redondos e biconvexos.

TORVAL CR® 500 mg: apresenta-se sob a forma de comprimidos revestidos, de cor branca, de formato oblongo e sulcado.

Características organolépticas: Veja características físicas.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.



6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os comprimidos de TORVAL CR® devem ser administrados oralmente.

TORVAL CR® pode ser administrado uma ou duas vezes por dia. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, não devem ser triturados ou mastigados.

Para o correto manuseio do blister, favor seguir as Instruções de abertura do blister no final da bula.

A dose diária necessária varia de acordo com idade e peso.

Para pacientes que atingiram um controle adequado, formulações de TORVAL CR® podem ser utilizadas no lugar de outras formulações, convencionais ou de liberação prolongadas, com base na dose diária equivalente.

Dosagem

Adultos: a dose deve iniciar com 600 mg/ dia, com aumento de 200 mg em intervalos de 3 dias até que o controle seja atingido. O controle é atingido geralmente com a dose de 1000 mg a 2000 mg por dia, ou seja, 20-30mg/ kg de peso corpóreo/ dia. Se o controle adequado não for atingido nessa faixa de dose, ela poderá ser aumentada para 2500 mg/ dia.

Crianças acima de 20 kg: a dose inicial deve ser de 400 mg/dia (independente do peso), e aumentada em intervalos até que o controle seja atingido, o que geralmente ocorre com a dose de 20-30mg/ kg de peso corpóreo/ dia. Se o controle adequado não for atingido nessa faixa de dose, ela poderá ser aumentada para 35mg/ kg de peso corpóreo/ dia.

Crianças abaixo de 20 kg: uma formulação alternativa a TORVAL CR® deve ser usada para esse grupo de pacientes, devido ao tamanho do comprimido e à necessidade de titulação da dose.

Idosos: apesar da farmacocinética do valproato de sódio ser alterada em idosos sua significância clínica é limitada e a dose deverá ser determinada pelo controle das convulsões. O volume de distribuição é aumentado nos idosos e devido a reduzida ligação a albumina sérica, a proporção de fármaco livre aumenta. Isso influi na interpretação clínica de níveis plasmáticos de ácido valpróico.



Pacientes com insuficiência renal: pode ser necessário diminuir a dose. A dose deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico, pois o monitoramento das concentrações plasmáticas pode ser enganoso.

Pacientes com insuficiência hepática: os salicilatos não devem ser utilizados concomitantemente com TORVAL CR[®], pois se utilizam a mesma via metabólica (ver O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática resultando em fatalidades, ocorreu em pacientes cujo tratamento incluía ácido valpróico (ver O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Os salicilatos não devem ser usados em crianças com menos de 16 anos de idade (ver Interações Medicamentosas). Além disso, o uso concomitante de TORVAL CR[®] em crianças com menos de 3 anos de idade pode aumentar o risco de toxicidade hepática (ver O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Tratamento Combinado

Ao iniciar TORVAL CR[®] em pacientes que estão sendo tratados com outros anticonvulsivantes, estes devem ser reduzidos lentamente; o tratamento com TORVAL CR[®] deve iniciar-se gradualmente, com a dose alvo sendo alcançada após cerca de 2 semanas. Em alguns casos pode ser necessário aumentar a dose entre 5 e 10 mg/kg/dia quando combinado com anticonvulsivantes que induzem atividade enzimática hepática, como fenitoína, fenobarbital e carbamazepina. Uma vez que os inibidores enzimáticos são interrompidos, pode ser possível manter o controle sobre as convulsões com uma dose reduzida de TORVAL CR[®]. Quando barbituratos são administrados concomitantemente e particularmente se for observada sedação (especialmente em crianças), a dose de barbiturato deverá ser reduzida.

Nota: em crianças que necessitem doses maiores que 40 mg/kg/dia, os parâmetros hematológicos e a bioquímicos clínicos devem ser monitorados.

A dose ideal é determinada principalmente pelo controle das convulsões, sendo desnecessária a monitorização de rotina dos níveis plasmáticos. Entretanto, em casos de baixo controle ou de suspeita de efeitos colaterais, a monitorização dos níveis plasmáticos está disponível e pode ser útil.



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.

Este medicamento não deve ser partido, mastigado ou triturado.

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

Em caso de esquecimento de administração da dose, o paciente deve tomar a dose omitida de TORVAL CR® assim que se lembrar. Se for perto da próxima tomada, pular a dose esquecida e prosseguir com o horário regular da dosagem. Nunca tomar dose em duplicata do medicamento para compensar a dose esquecida.

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

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

Distúrbios familiar/genético e congênito: (ver Uso na gravidez e amamentação)

Distúrbios hepato-biliares: casos raros de disfunção hepática, danos hepáticos graves, incluindo insuficiência hepática por vezes resultando em fatalidade, foram relatados. O aumento de enzimas hepáticas é comum, especialmente no início do tratamento, e pode ser transitório.

Distúrbios gastrintestinais: náusea, gastralgia e diarreia. Ocorrem com frequência no início do tratamento, mas normalmente desaparecem após alguns dias sem a interrupção do tratamento. Esses problemas em geral podem ser resolvidos ingerindo TORVAL CR® juntamente ou após a alimentação.

Foram relatados casos muito raros de pancreatite, por vezes letal (O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Distúrbios do sistema nervoso: sedação foi ocasionalmente relatada, em geral quando em combinação com outros anticonvulsivos. Na monoterapia a sedação ocorreu no início do tratamento ou em raras ocasiões e geralmente é transitório. Foram relatados casos raros de letargia e confusão, ocasionalmente progredindo ao estupor e algumas vezes associados a alucinações ou convulsões. Encefalopatia e coma foram observados apenas muito raramente. Esses casos foram muitas vezes



associados a uma dose inicial muito alta ou a um aumento muito rápido da dose, ou ainda ao uso concomitante de outros anticonvulsivantes, especialmente o fenobarbital. Em geral foram reversíveis com a interrupção do tratamento ou redução da dosagem.

Foram relatados casos muito raros de sintomas extrapiramidais reversíveis incluindo mal de Parkinson ou demência reversível associada à atrofia cerebral reversível. Ataxia e tremor postural fino relacionado à dose também foram relatados.

Pode ocorrer um aumento do estado de alerta; isso em geral é benéfico, mas ocasionalmente foram relatadas agressão, hiperatividade e deterioração comportamental.

Distúrbios metabólicos: casos de hiperamonemia isolada e moderada sem alteração em testes de função hepática podem ocorrer com frequência; estes são geralmente transitórios e não devem levar à interrupção do tratamento. Entretanto, podem se manifestar clinicamente como vômito, ataxia e diminuição gradual de consciência. Caso esses sintomas ocorram, o tratamento com TORVAL CR® deve ser suspenso. Casos muito raros de hiponatremia foram relatados. Hiperamonemia associada a sintomas neurológicos também foi relatada (O que devo saber antes de usar este medicamento?). Em tais casos maiores investigações devem ser consideradas.

Distúrbios sistema linfático e sanguíneo: ocorrência frequente de trombocitopenia, casos raros de anemia, leucopenia ou pancitopenia. O quadro sanguíneo retornou ao normal quando o uso do medicamento foi interrompido.

Reduções isoladas de fibrinogênio ou aumentos reversíveis de tempo de sangramento foram relatadas, em geral sem sinais clínicos associados e especialmente com doses altas TORVAL CR® tem um efeito inibitório sobre a segunda fase da agregação de plaquetas. Contusões ou sangramentos espontâneos são indicações de que o uso do medicamento deve ser suspenso até que se realizem maiores investigações.

Distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos: reações cutâneas como irritação com exantema raramente ocorrem com TORVAL CR®. Em casos muito raros, foram relatados necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme.

Perda capilar transitória, que pode algumas vezes ser relacionada à dosagem, foi relatada com frequência. O cabelo torna a crescer normalmente em seis meses,



ainda que possa se tornar mais enrolado que anteriormente. Hirsutismo e acne foram relatados apenas muito raramente.

Distúrbios do sistema reprodutor e dos seios: amenorréia e menstruação irregular foram relatadas. Muito raramente ocorreu ginecomastia.

Distúrbios vasculares: a ocorrência de vasculite foi relatada ocasionalmente.

Distúrbios do sistema auditivo: perda de audição, reversível ou irreversível, foi raramente relatada; entretanto uma relação de causa e efeito não foi estabelecida.

Distúrbios urinários e renais: houve relatos isolados de síndrome de Fanconi reversível (síndrome caracterizada pelo defeito na função tubular renal proximal levando a glicosúria, amino acidúria, fosfatúria e uricosúria) associada à terapia com TORVAL CR[®], porém o modo de ação ainda não foi elucidado.

Casos muito raros de enurese foram relatados.

Distúrbios do sistema imunológico: reações alérgicas foram relatadas variando de irritação cutânea a hipersensibilidade.

Distúrbios gerais: casos muito raros de edemas periféricos não-graves foram relatados. Também pode ocorrer aumento de peso. Como o aumento de peso é um fator de risco para a síndrome de ovário policístico, deve ser cuidadosamente monitorado (O que devo saber antes de usar este medicamento?).

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

Houve relatos de casos de superdose acidental e deliberada do medicamento. Nas concentrações plasmáticas de até 5 a 6 vezes do nível terapêutico máximo, é pouco provável que haja sintomas além de náusea, vômito e tontura.

Sinais de superdose massiva, ou seja, concentrações plasmáticas 10 a 20 vezes superiores ao nível terapêutico máximo, geralmente incluem depressão do sistema nervoso central ou coma com hipotonia muscular, hiporreflexia, miose, função respiratória debilitada e acidose metabólica.

Os sintomas, entretanto, podem variar e convulsões foram relatadas na presença de níveis plasmáticos muito altos. Casos de hipertensão intracraniana relacionada a edemas cerebrais também foram relatados.

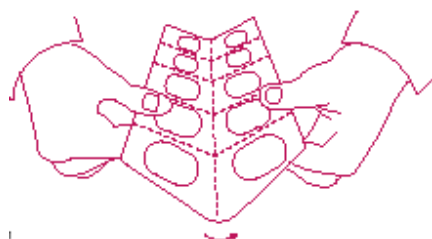
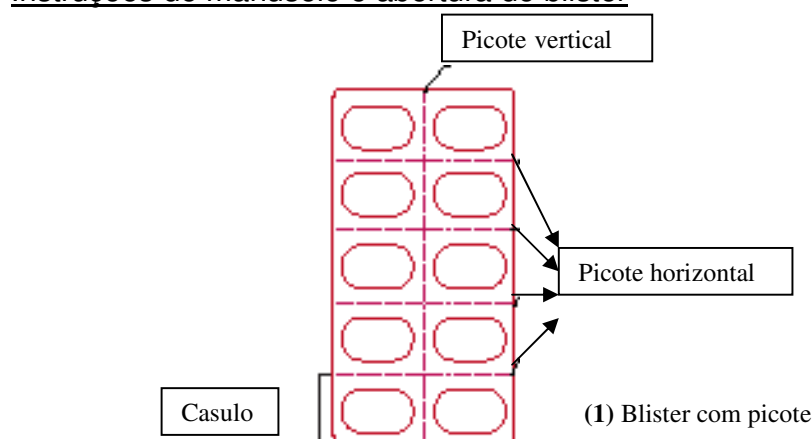
O tratamento hospitalar da superdose deve ser sintomático, incluindo o monitoramento cardio-respiratório. A lavagem gástrica pode ser útil até 10 ou 12 horas após a ingestão.

Hemodiálise e hemoperfusão já foram usadas com sucesso.

A naloxona foi utilizada com sucesso em alguns casos isolados, por vezes associada a carvão ativado administrado oralmente. Foram relatadas fatalidades com a superdose massiva. Entretanto, é comum a recuperação paciente.

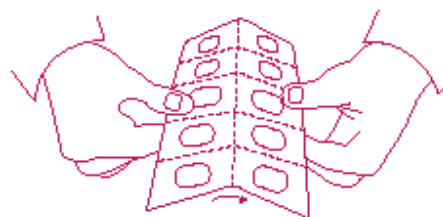
Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Instruções de manuseio e abertura do blister



(2)

Dobrar o blister para cima no picote vertical



(3)

Dobrar novamente para baixo no picote vertical



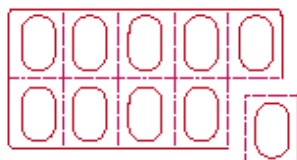
(4)

Dobrar o blister para cima e para baixo no picote horizontal



(5)

Destacar um casulo do blister, primeiro no sentido horizontal e depois no sentido vertical, separando-o do conjunto.



(6)

Casulo separado do blister

DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.0525. 0018

Farmacêutico Responsável:

Dra. Ricardo Magela Rocha - CRF-SP nº 7.907

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd

Baddi - Índia.



Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Av. Tamboré, 1180 – Módulo A-5 – Tamboré

Barueri – SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

SAC 0800.7708818

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

