

MODELO DE BULA

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

VALPAKINE[®] valproato de sódio

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

VALPAKINE comprimidos revestidos (500 mg): embalagem contendo 40 comprimidos.

VALPAKINE solução oral (200 mg/mL): embalagem contendo 40 mL.

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Comprimidos revestidos

VALPAKINE 500 mg

Cada comprimido revestido contém:

valproato de sódio 500 mg

excipientes q.s.p. 1 comp

(povidona k30, silicato de cálcio, estearato de magnésio, talco, hipromelose, macrogol, eudragit, dióxido de titânio, trietilcitrate, polissorbat 80, dimeticona, ácido cítrico anidro).

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (acima de 12 anos de idade)

Solução oral

Cada mL contém:

valproato de sódio 200 mg

veículo q.s.p. 1 mL

(ureia, hidróxido de sódio, água purificada).

USO PEDIÁTRICO

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

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

Cuidados de conservação

VALPAKINE comprimido revestido deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

VALPAKINE solução oral deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz.

Prazo de validade

Impresso na embalagem. Ao comprar qualquer medicamento, verifique o prazo de validade. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Além de não se obter o efeito desejado, você poderá prejudicar sua saúde.

Gravidez e lactação

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe também seu médico caso esteja amamentando.

Cuidados de administração

VALPAKINE deve ser ingerido preferencialmente durante ou logo após as refeições. VALPAKINE solução oral deve ser diluído em água não gasosa ou suco de frutas. Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico, pois isto prejudicará o tratamento de sua doença.

Reações adversas

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis com o uso de VALPAKINE em especial sintomas como: cansaço, perda do apetite, confusão mental, convulsões, dores abdominais, náuseas, queda de cabelo.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

VALPAKINE pode interagir com várias outras substâncias. Por isso, informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Informe seu médico se estiver utilizando agentes carbapenêmicos (antibióticos utilizados no tratamento de infecções bacterianas). A combinação de ácido valproico e carbapenêmicos deve ser evitada, pois pode diminuir o efeito do valproato de sódio.

Precaução especial

Os pacientes que sofrem de epilepsia não devem dirigir veículos ou operar máquinas perigosas. No caso de administração de VALPAKINE estas 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.

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

NÃO TOME REMÉDIO SEM CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Farmacodinâmica

VALPAKINE contém em sua fórmula o valproato de sódio, um medicamento antiepiléptico que age essencialmente ao nível do sistema nervoso central. Suas propriedades anticonvulsivantes se exercem em diferentes tipos de crises convulsivas no animal, e epilépticas no homem. Os estudos experimentais e

clínicos com o valproato de sódio sugerem dois tipos de ação anticonvulsivante: o primeiro é um efeito farmacológico direto ligado às concentrações de valproato no plasma e no cérebro, o segundo é aparentemente indireto e está relacionado com os metabólitos do valproato de sódio persistentes no cérebro, ou com as modificações dos neurotransmissores, ou com os efeitos diretos na membrana neuronal. A hipótese mais aceita é a da regulação do ácido gama-aminobutírico (GABA), cujos níveis aumentam após a administração do valproato de sódio. O valproato de sódio diminui a duração das fases intermediárias do sono, com aumento concomitante do sono lento.

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade

A biodisponibilidade sanguínea do valproato de sódio após administração oral é 90-100%. O volume de distribuição é limitado essencialmente ao sangue e aos líquidos extracelulares de troca rápida. O valproato de sódio se difunde no líquido cefalorraqueano e no cérebro. A meia-vida é de 8-20 horas. É geralmente mais curta em crianças e prolongada em casos de insuficiência renal. A eficácia terapêutica pressupõe uma concentração sérica mínima de 40 a 50 mg/L, com limites entre 40 e 100 mg/L. Quando o nível sérico ultrapassar 200 mg/L deve-se reduzir a dose. A concentração plasmática de equilíbrio é atingida rapidamente (3 a 4 dias).

Distribuição

A fixação proteica do valproato de sódio é acentuada, sendo dose-dependente e saturável. 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, o ácido acetilsalicílico).

Metabolismo

O valproato é metabolizado quase que totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como um conjugado da glicuronida. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina.

Eliminação

Sua excreção é essencialmente urinária, após metabolização por glicuro-conjugação e beta-oxidação. A molécula de valproato de sódio é dialisável, mas a hemodiálise elimina apenas a fração livre do ácido valpróico sanguíneo (aproximadamente 10%). Contrariamente à maior parte dos antiepilépticos, o valproato de sódio não acelera sua própria metabolização, nem a de outras substâncias como os estroprogestágenos. Essa propriedade caracteriza a ausência do efeito indutor enzimático envolvendo o citocromo P 450.

INDICAÇÕES

VALPAKINE está indicado no tratamento das epilepsias generalizadas ou parciais.

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

Generalizadas secundárias: West, 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, e no tratamento das convulsões febris na infância, em casos de alto risco e que já tenham apresentado convulsões.

CONTRAINDICAÇÕES

VALPAKINE não deve ser utilizado nos casos de:

- Hepatite aguda ou crônica;
- Antecedente pessoal ou familiar de hepatite severa, especialmente medicamentosa;
- Hipersensibilidade ao valproato de sódio;
- Porfiria hepática.

ADVERTÊNCIAS

Lesões hepáticas severas

Condições de ocorrência

Lesões severas no fígado que, às vezes, podem ser fatais, foram excepcionalmente relatadas.

A experiência demonstra que, a maioria dos pacientes com risco de lesões hepáticas severas, especialmente em casos de terapia anticonvulsivante múltipla são neonatos e crianças com menos de 3 anos de idade com epilepsia severa, principalmente epilepsia associada a lesões cerebrais,

retardo psíquico e/ou doença metabólica congênita ou degenerativa. 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 à icterícia:

- Sintomas não específicos, geralmente de aparecimento súbito, como astenia, anorexia, letargia, sonolência, são geralmente acompanhados de vômitos repetidos e dores abdominais.
- Em pacientes com epilepsia, recorrência de crises epiléticas.

É recomendável informar ao paciente (ou à família, caso se trate de uma criança) que o aparecimento desses sinais deve motivar a consulta médica imediata. Esta incluirá além do exame clínico, a execução imediata de uma avaliação laboratorial da função hepática.

Deteccção

Antes do início e durante os primeiros 6 meses de tratamento, o acompanhamento da função hepática deverá ser feito periodicamente. Entre os exames clássicos, os testes que refletem a síntese proteica, principalmente a taxa de protrombina, são os mais importantes. A confirmação de uma taxa de protrombina anormalmente baixa, sobretudo se acompanhada de outras anomalias biológicas (diminuição significativa do fibrinogênio e dos outros fatores de coagulação, aumento da bilirrubina e das transaminases), requer a interrupção do tratamento com VALPAKINE, assim como o uso concomitante de derivados salicilados que utilizam a mesma via metabólica.

Pancreatite

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

Pacientes com dor abdominal aguda devem procurar imediatamente avaliação médica. Em caso de pancreatite diagnosticada, VALPAKINE deve ser descontinuado.

Mulheres em idade fértil

Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres em idade fértil, a menos que seja estritamente necessário (ex.: situações onde outros tratamentos são ineficazes ou não tolerados). Esta avaliação deve ser realizada antes da primeira prescrição de VALPAKINE, ou quando uma mulher em idade fértil sob tratamento com VALPAKINE planejar engravidar. Mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento.

Comportamentos e intenções suicidas

Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. A meta análise de estudos randomizados placebo-controlados de fármacos antiepilépticos demonstrou um pequeno aumento no risco de comportamento e intenção suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido.

Portanto, 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 ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

Agentes carbapenêmicos

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

PRECAUÇÕES

Antes do início e durante os primeiros 6 meses de tratamento, o acompanhamento da função hepática deverá ser feito periodicamente. Deve-se assinalar que, como ocorre com a maior parte dos antiepilépticos, pode surgir no início do tratamento uma leve elevação, isolada e transitória, das transaminases. Nesse caso, recomenda-se realizar uma avaliação biológica mais completa (incluindo taxa de protrombina), ajustar eventualmente a dose e repetir os controles em função da evolução dos parâmetros, se necessário.

Aconselha-se efetuar exame hematológico (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 hemorragia espontânea (vide Reações Adversas).

Embora manifestações imunológicas só tenham sido notadas excepcionalmente, deve-se avaliar a relação risco/benefício em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Quando existir a suspeita de deficiência enzimática no ciclo da ureia, investigações metabólicas devem ser executadas antes do tratamento por causa do risco de hiperamonemia com valproato.

Pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ganho de peso no início da terapia, já que ganho de peso é um fator de risco para a síndrome do ovário policístico e estratégias apropriadas devem ser adotadas para minimizar esse risco (vide Reações Adversas).

Alterações no ciclo menstrual também devem ser monitoradas.

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

Crianças

Nas crianças com menos de 3 anos aconselha-se utilizar VALPAKINE em monoterapia. Antes do início do tratamento, deve-se avaliar o benefício

terapêutico em relação ao risco de danos hepáticos ou pancreatite 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 hepática.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, pode ser necessária uma diminuição da dose já que a ligação do valproato de sódio à albumina sérica é menor.

A monitorização das concentrações plasmáticas pode ser enganosa e por isso, o ajuste de dose deve ser feito de acordo com a monitorização clínica.

Risco de dirigir veículos ou realizar tarefas que exijam atenção

O paciente deve ser advertido do risco de sonolência, especialmente nos casos de politerapia com anticonvulsivantes ou associação com benzodiazepínicos (vide Interações Medicamentosas).

Gravidez

- Risco ligado às crises epiléticas.

Durante a gravidez, convulsões tônico-clônicas e estado epilético com hipóxia, são um potencial de risco de morte da mãe ou do bebê.

Riscos ligados ao valproato de sódio

Em animais: A experimentação demonstrou efeito teratogênico em camundongos, ratos e coelhos.

Em humanos: Dados disponíveis sugerem um aumento na incidência de malformações (maiores ou menores) incluindo, em particular, defeitos do tubo neural, defeitos crânio-faciais, malformação dos membros, malformação cardiovascular, hipospadia e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas corporais em descendentes de mães com epilepsia tratadas com valproato, quando comparadas à incidência para outras drogas antiepiléticas. Dados de meta-análise (incluindo registros e estudos cohort) tem mostrado uma incidência de malformação congênita em descendentes de mães epiléticas

expostas à monoterapia com valproato durante a gravidez de 10,73% (95% CI: 8,16 – 13,29). Os dados disponíveis indicam que este efeito é dose-dependente.

Dados sugerem uma associação entre a exposição ao valproato no útero e o risco de atraso no desenvolvimento, particularmente QI verbal, em crianças com mães que sofrem de epilepsia e que foram tratadas com valproato. O atraso no desenvolvimento é frequentemente associado com malformações e/ou traços dismórficos. De qualquer forma, é difícil estabelecer uma relação causal, por possíveis fatores confundidores como QI materno ou paterno baixo, outros fatores genéticos, sociais e ambientais e baixo controle das crises epiléticas da mãe durante a gestação.

Distúrbios do espectro do autismo também foram reportados em crianças expostas ao valproato durante a gestação.

Tanto a monoterapia como a politerapia com o valproato são associadas a gravidez anormal. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética incluindo valproato é associada a um maior risco de resultar em uma gravidez anormal que a monoterapia com valproato.

Em vista dos dados relativos à gravidez, as seguintes recomendações devem ser consideradas

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil, a menos que seja estritamente necessário (ex.: situações onde outros tratamentos são ineficazes ou não tolerados). Esta avaliação deve ser realizada antes da primeira prescrição de VALPAKINE, ou quando uma mulher em idade fértil sob tratamento com VALPAKINE planeja engravidar. Mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento.

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

Se a gravidez é programada ou se a mulher engravidar durante o tratamento, o uso do 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;

- 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 relatada está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou diminuição de outros fatores da coagulação; afribinogenemia também foi reportada e pode ser fatal. De qualquer forma, esta síndrome deve ser distinguida da diminuição dos índices da vitamina K induzido pelo fenobarbital e indutores enzimáticos.

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.

Lactação

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 Reações Adversas).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos do valproato sobre outros medicamentos

Neurolépticos, inibidores da MAO, antidepressivos e benzodiazepínicos: valproato de sódio pode potencializar a ação de outros psicotrópicos como os neurolépticos, inibidores da MAO, antidepressivos e benzodiazepínicos. Por isso, recomenda-se monitorização clínica e ajuste de dose quando apropriado.

Lítio: VALPAKINE não tem efeito sobre os níveis séricos de lítio.

Fenobarbital: VALPAKINE aumenta as concentrações plasmáticas de fenobarbital (devido a inibição do catabolismo hepático), com aparecimento de sedação, particularmente em crianças. Portanto, recomenda-se acompanhamento clínico durante os primeiros 15 dias de uso da associação com redução imediata das doses de fenobarbital se ocorrer sedação e determinação dos níveis plasmáticos de fenobarbital quando apropriado.

Primidona: VALPAKINE aumenta os níveis plasmáticos da primidona, com acentuação dos seus efeitos indesejáveis (como sedação). Após uso prolongado, esses efeitos cessam. O acompanhamento clínico é recomendado, especialmente no início do uso da associação, com ajuste de dose quando necessário.

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 (o ácido valpróico desloca a fenitoína dos seus locais de ligação proteico-plasmáticos e diminui seu catabolismo hepático). Recomenda-se acompanhamento clínico. Na dosagem plasmática da fenitoína, a forma livre que deve ser avaliada.

Carbamazepina: foi relatada toxicidade clínica após administração de valproato de sódio em conjunto com carbamazepina. O valproato pode potencializar o efeito tóxico da carbamazepina. Recomenda-se monitorização clínica especialmente no início da terapia combinada com ajuste de dose quando apropriado.

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.

Portanto, monitorização clínica é recomendada e a dose deve ser ajustada (a dose de lamotrigina deve ser reduzida) quando necessário.

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

Felbamato: o ácido valpróico pode diminuir o *clearance* médio de felbamato em até 16%.

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

Nimodipina: O valproato de sódio inibe o metabolismo da nimodipina.

Álcool: o valproato de sódio pode potencializar os efeitos sedativos de drogas que afetam o SNC.

Efeitos de outros medicamentos sobre o valproato

Os antiepilépticos com efeito indutor enzimático (incluindo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) diminuem as concentrações séricas do ácido valpróico. Em caso de terapia combinada, deve-se ajustar as doses de acordo com a resposta clínica e níveis sanguíneos.

Por outro lado, a combinação de felbamato e valproato diminui o *clearance* de ácido valpróico entre 22 e 50% e, conseqüentemente, aumenta a concentração plasmática de ácido valpróico. Portanto, a dose de valproato deve ser monitorizada.

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 pequeno mal após uso concomitante de clonazepam e valproato de sódio.

Carbapenêmicos (panipenem, meropenem, imipenem, etc.): diminuições nos níveis sanguíneos de ácido valproico foram reportadas quando coadministrado com agentes carbapenêmicos resultando em uma diminuição de 60 a 100% dos níveis de ácido valproico em 2 dias, algumas vezes associada à convulsões. Devido ao início rápido e à extensão da diminuição, deve ser evitada administração concomitante de agentes carbapenêmicos em pacientes estabilizados com ácido valproico (vide Advertências). Se o tratamento com esses antibióticos não puderem ser evitados, monitorização dos níveis sanguíneos de ácido valproico deve ser realizada.

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.

Outras interações

A administração concomitante do valproato e topiramato está associada com encefalopatia e/ou hiperamonemia. Os pacientes tratados com estes dois fármacos devem ser cuidadosamente monitorados para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonêmica.

O valproato geralmente não possui efeito indutor enzimático. Como consequência, o valproato não reduz a eficácia de agentes estroprogestativos em mulheres recebendo contraceptivos hormonais.

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.

REAÇÕES ADVERSAS

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

Reação Muito comum ($\geq 1\%$);

Reação Comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$);

Reação Incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$);

Reação Rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$);

Reação Muito Rara ($< 0,01\%$);

Reação Desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)

Distúrbios congênitos, familiares e genéticos (vide Gravidez).

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Comum: anemia e trombocitopenia (vide Precauções).

Incomum: leucopenia, pancitopenia.

Rara: deficiência na medula óssea, incluindo aplasia pura de hemáceas, agranulocitose, anemia macrocítica, macrocitose.

Investigações

Comum: aumento 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 Precauções).

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 ativada, aumento no tempo da trombina, aumento do INR) (vide Precauções e Gravidez).

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: tremor.

Comum: distúrbios extrapiramidais, torpor*, sonolência, convulsão*, comprometimento de memória, dor de cabeça, nistagmo.

Incomum: coma*, encefalopatia*, letargia*, parkinsonismo reversível, ataxia, parestesia.

Rara: demência reversível associada à atrofia cerebral reversível, distúrbios cognitivos.

*Torpor e letargia levando, às vezes, ao coma transitório (encefalopatia). Eles foram isolados ou associados com um aumento na ocorrência de convulsões no momento da terapia e diminuíram com a interrupção do tratamento ou redução da dose. Esses casos ocorreram, na maioria das vezes, durante terapia combinada (em particular com fenobarbital ou topiramato) ou após súbito aumento da dose de valproato de sódio.

Distúrbios do labirinto e audição

Comum: surdez.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Incomum: derrame pleural.

Distúrbios gastrointestinais

Muito comum: náusea.

Comum: 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, algumas vezes letal (vide Precauções e Advertências).

Distúrbios renais e urinários

Rara: enurese, Síndrome de Fancioni reversível, mas o mecanismo de ação não é conhecido.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Comum: hipersensibilidade, alopecia transitória e/ou relacionada à dose .

Incomum: angioedema, rash.

Rara: necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, síndrome DRESS (síndrome relacionada ao medicamento caracterizada por sintomas cutâneos e sistêmicos).

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo

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

Rara: lúpus sistêmico eritematoso (vide Precauções e Advertências).

Distúrbios endócrinos

Incomum: Síndrome da Secreção Inapropriada de hormônio antidiurético (ADH) (SIADH).

Rara: hipotireoidismo (vide Gravidez).

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Comum: hiponatremia

Rara: hiperamonemia. Casos de hiperamonemia isolada e moderada sem alteração nos testes de função do fígado podem ocorrer e não devem ser motivo de descontinuação do tratamento. Hiperamonemia associada com sintomas neurológicos também foi reportada. Em ambos os casos, outras investigações devem ser consideradas (vide Precauções).

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

Rara: síndrome mielodisplástica.

Distúrbios vasculares

Comum: hemorragia (vide Precauções e Gravidez).

Incomum: vasculite.

Distúrbios gerais

Incomum: edema periférico não severo.

Distúrbios Hepatobiliares

Comum: lesão hepática (vide Advertências).

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário

Comum: dismenorreia.

Incomum: amenorreia.

Rara: infertilidade masculina, ovários policísticos.

Distúrbios psiquiátricos

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

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

***Estas reações adversas são principalmente observadas na população pediátrica.**

MODO DE USAR E POSOLOGIA

A posologia diária deve ser ajustada de acordo com a idade e peso corporal. A resposta de cada paciente ao valproato de sódio também deve ser considerada. A correlação entre a dosagem diária, concentração sérica 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:

- Lactentes e crianças de tenra idade: 30 mg/kg. Utilizar a solução oral. A dose deve ser calculada em mg ou em mL, jamais em gotas. A solução deverá ser diluída em água ou suco de fruta não gasosos.
- Adolescentes e adultos: 20 a 30 mg/kg. Utilizar os comprimidos de 500 mg.

Início do tratamento com VALPAKINE

No caso de paciente já em tratamento com outros antiepilépticos, 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.

Populações especiais

Crianças: entre as formas farmacêuticas orais, a solução oral é a mais apropriada para administração em crianças menores de 11 anos de idade.

SUPERDOSAGEM

Sinais e sintomas

O quadro clínico de intoxicação aguda maciça geralmente inclui coma, com hipotonia muscular, hiporreflexia, miose, diminuição das funções respiratórias e acidose metabólica.

São descritos óbitos com superdosagem maciça; entretanto, um desfecho favorável é o mais comum. Os sintomas são variáveis e crises epiléticas foram reportadas na presença de níveis plasmáticos muito altos de valproato. Casos de hipertensão intracraniana relacionados a edema cerebral foram reportados.

Conduta

As medidas a serem empreendidas em meio hospitalar são sintomáticas:

- Lavagem gástrica pode ser útil até 10 a 12 horas após a ingestão;
- Acompanhamento cárdio-respiratório.

A naloxona foi usada com sucesso em alguns casos isolados. Em caso de overdose maciça, hemodiálise e hemoperfusão foram utilizadas com êxito.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS 1.1300.1053

Farm. Resp: Antonia A. Oliveira



CRF-SP 5.854

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413

Suzano/SP - CEP 08613-010

C.N.P.J. 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB220612

Atendimento ao Consumidor: 0800-7030014

www.sanofi-aventis.com.br

Lote, fabricação e validade: vide cartucho