

**Fenobarbital** - existem evidências de que o ácido valproico pode causar decréscimo na depuração não renal do fenobarbital (50% de aumento na meia-vida e 30% de decréscimo na depuração do plasma). Foi também relatado que a combinação dessas duas medicações pode produzir depressão do SNC, sem elevações significativas dos níveis plasmáticos de barbiturato ou de valproato. Este fenômeno pode resultar em uma severa depressão do SNC. Apesar de não se conhecer o mecanismo de interação, devem-se observar cuidadosamente todos os pacientes que recebam terapêutica barbitúrica concomitante, em relação à toxicidade neurológica e a níveis séricos de barbiturato para, se necessário, diminuir as doses administradas.

**Fenitoína** - o valproato desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A co-administração de valproato (400 mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250 mg), em voluntários saudios, foi associada com aumento de 60% na fração livre de fenitoína. A depuração plasmática total e o volume aparente de distribuição da fenitoína aumentou 30% na presença de valproato. Tanto a depuração, como o volume aparente de distribuição da fenitoína livre foram reduzidos em torno de 25%. 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.

**Imipramina** - imipramina e antidepressivos correlacionados promovem o início de convulsões generalizadas quando usados concomitantemente com valproato. Supervisão clínica e possíveis aumentos nas doses dos antiepilépticos podem ser necessárias.

**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.

**Lítio** - a co-administração de valproato (500 mg duas vezes ao dia) e lítio (300 mg três vezes ao dia), a voluntários saudios do sexo masculino, não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.

**Lorazepam** - a administração concomitante foi com valproato em homens saudáveis voluntários foi seguida de uma diminuição de 17% na depuração plasmática de lorazepam.

**Mefloquina** - o uso concomitante de valproato com mefloquina pode aumentar o risco de convulsões, devido ao aumento do metabolismo do valproato e do efeito convulsivante da mefloquina.

**Paracetamol** - o valproato não exerceu nenhum efeito sobre os parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando foi administrado concomitantemente a três pacientes epiléticos.

**Primidona** - é metabolizada em barbiturato e, portanto, os mesmos cuidados adotados para fenobarbital deverão aqui ser observados.

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

**Tobutamida** - a partir de experimentos *in vitro*, a fração não ligada de tobutamida aumentou de 20% a 50% quando adicionada a amostras de plasma de pacientes com níveis elevados de valproato. A descontinuação de valproato resultou em uma diminuição da fração não ligada de tobutamida. Varfarina - testes para monitoração 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 de zidovudina diminuiu em torno de 38% após a administração de valproato; a meia vida da zidovudina não foi afetada.

**Reações Adversas/ Efeitos Colaterais**  
Como o valproato é frequentemente administrado com outras medicações, não é possível estabelecer se os efeitos adversos são associados ao mesmo ou à combinação de medicações.  **Gerais** - Dor torácica, inflamação, astenia, febre, dor lombar, mal-estar, calafrios, dor e rigidez no pescoço, edema, náusea e vômito. Os efeitos colaterais mais frequentes no início da terapia são náusea, vômito, indigestão e dor gástrica. São efeitos usualmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarreia, dispesia, cólica e dor abdominal, flatulência, hemetêmese, eructação, abscesso periodontal, incontinência fecal, glossite, estomatite, boca seca, gastroenterite e constipação têm sido relatados. Tanto anorexia com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de peso têm sido informados. **Cardiovasculares** - Vasodilatação, taquicardia, bradicardia, hipotensão postural, hipertensão, hipotensão, palpitações, vasculite cutânea. **Respiratórias** - Sintomas de gripe, infecções, sinusite, aumento da tosse, pneumonia, epistaxe, bronquite, rinite, faringite e dispnéia. **SNC** - Foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento com valproato de sódio; porém, esses são mais frequentes em pacientes recebendo medicações combinadas. Tremores foram relatados em pacientes recebendo valproato e podem ser relacionados à dose. Foram observados casos de alucinações, ataxia, cefaleia, diplopia, ambliopia, asterix, escotomas, disartria, vertigem, ansiedade, confusão, alteração na fala, andar anormal, incoordenação motora, nistagmo, zumbido, amnésia, confusão, hiperestesia, hiporeflexia, parestesia, hiporeflexia, discinesia tardia, reflexos aumentados, agitação, reação catatônica. Raros casos de coma foram vistos em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital. Encefalopatia, com ou sem febre ou hiperamonemia foi relatada, sem evidência de disfunção hepática ou níveis plasmáticos inapropriados de valproato. A maioria dos pacientes recupera-se com notável melhora dos sintomas, quando a medicação é descontinuada. Foram registradas atrofia cerebral reversível e demência, associadas à terapia com valproato. **Dermatológicas** - Foi observado aumento transitório de perda de cabelos e alopecia. Muito raramente podem aparecer transpiração excessiva, erupção cutânea, fotossensibilidade, prurido generalizado, eritema multiforme ou maculopapular, furunculose, seborréia, prurido, pele seca síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica. **Psiquiátricas** - Observaram-se casos de labilidade emocional, pensamentos e sonhos anormais, depressão, alterações de personalidade, nervosismo, agressividade e hostilidade, hiperatividade, deterioração do comportamento. **Músculo-esqueléticas** - Migalga, contrações musculares, artralgia, artrose, dor óssea, calos e miosite. **Hematológicas** - Foi relatada trombocitopenia. O valproato inibe a fase secundária da agregação plaquetária (ver Precauções e advertências). Isso pode ser refletido na alteração do tempo de sangria. Petéquias, hematomas e hemorragia abundante foram relatados. Linfócitose relativa, macrocitose, anemia incluindo anemia macrocítica com ou sem deficiência de folato, pancitopenia, anemia aplásica, hipofibrinogemia 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 DHL, 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 (ver Precauções e advertências). **Pancreáticas** - Tem sido relatada pancreatite aguda em pacientes recebendo valproato, incluindo raros casos fatais (ver Precauções e advertências). **Metabólicas** - Hiperamonemia (ver Precauções e advertências), hiponatremia e secreção de HAD alterada. Existem raros relatos de síndrome de Fanconi ocorrendo primariamente em crianças. Hiperlipcemia foi associada a uma fatalidade em um paciente com hiperlipcemia não cetótica preexistente e hiponatremia com secreção inapropriada de HAD. Diminuição das concentrações de carnitina, aumento da glândula paratireóide, testes de função tireoideana anormais também foram observados. **Órgãos dos sentidos** - Alterações auditivas e surdez, deturpação do paladar, visão anormal, conjuntivite, olhos ressecados, dor nos olhos, otite média, dor de ouvido. **Urogenitais** - Enurese, incontinência urinária, vaginite, dismenorréia, amenoréia, menstruações irregulares, metrorragia, hemorragia vaginal, aumento da frequência urinária, infecção do trato urinário, cistite. **Outras** - Edema de extremidades, aumento de mamas, galactorréia, e síndrome similar a lupus têm sido raramente relatados.

**Superdosagem**  
Doses de valproato acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotonia muscular, diminuição de reflexos, miose e/ou diminuição da função respiratória e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes têm se recuperado a partir de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/ml. Em situações de doses muito elevadas, a fração do medicamento não ligada a proteína é alta e hemodilúcia mais hemoperfusão podem resultar em uma significativa remoção do medicamento. O benefício da lavagem gástrica ou emese, 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 ácido valproico sobre SNC. Devido a naloxona poder teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do ácido valproico, deve ser usada com precaução em pacientes epiléticos

**Armazenamento**  
Mantir à temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e em lugar seco.

**IV) DIZERES LEGAIS**

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

Reg. MS: nº 1.0235.0653

Farm.Resp.: Drª Cláudia dos Reis Tassinari - CRF/SP nº 15.346

**EMS S/A**

Rua Com. Carlo M. Gardano, 450

S. B. do Campo SP - CEP 09240-470

CNPJ: 57.507.378/0001-01 - INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A

Rodovia SP-101, km 06

Hortolândia/SP - CEP 13186-901

\*Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho\*



087692

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

# valproato de sódio

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Xarope. Embalagem contendo 1 frasco de vidro de 100 mL.

USE PRECISAMENTE E ADULTO

USO ORAL

**COMPOSIÇÃO**

Cada mL contém:

valproato de sódio..... 57,6 mg

veículo\* qsp ..... 1 mL

\*equivalente a 50 mg de ácido valproico.

\*glicéris, sacarose, sorbitol, propilenoalcol, metilparabeno, propilparabeno, essência de cereja, vanilina, corante vermelho 40, água purificada.

## II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação esperada do medicamento:** valproato de sódio xarope é um medicamento com ação anticonvulsivante e antiepiléptica.  
**Indicações do medicamento:** valproato de sódio está indicado como monoterapia 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 adrenálicas. Terapêutica adjuvante pode ser instituída com valproato de sódio nos casos de crises tônico-clônicas (grandes mal), crises focais com sintomas clínicos elementares e complexas, crises focais com generalização secundária e formas mistas.

**Risco do medicamento:** valproato de sódio não deve ser administrado a pacientes com doença hepática significativa. É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade crônica a esta droga.

**Informe seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis\***

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

As medicações que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aquelas que elevam os níveis de glaucuronil transferase, podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Então, pacientes em monoterapia geralmente terão meias-vidas maiores e concentrações mais altas que pacientes recebendo politerapia com medicações antiepilépticas. Devido a estas alterações na depuração de valproato, a sua monitoração e as condições de medicação sempre que medicações indutoras de enzimas forem introduzidas ou retiradas.

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

Casos de disfunção hepática resultando em fatalidade têm ocorrido em pacientes recebendo ácido valproico. Hepatotoxicidade seja o 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. Deve-se ter muito cuidado quando valproato é administrado a pacientes com história progressiva de doença hepática. Pacientes com múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas, aqueles com doença convulsiva severa associada a retardamento mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade têm um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aqueles com condições anteriormente mencionadas. Os benefícios da terapia devem ser avaliados em relação aos riscos. Devido ao maior risco de hepatotoxicidade em crianças com menos de 2 anos de idade, recomenda-se que o valproato seja usado como agente único. Acima deste grupo de idade, a experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade é menos consideravelmente em pacientes mais velhos. Em crianças, o uso concomitante de derivados de salicilatos deve ser evitado. Em neonatos, medicação antiepiléptica pode induzir síndrome hemorrágica. 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. A frequência de efeitos indesejáveis hepáticos (ameaçadas) pode ser relacionada à dose. 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 sanguíneas. Tem-se relatado hiperamonemia com ou sem letargia ou coma, que pode estar presente na ausência de anormalidades das provas de função hepática. Caso ocorra elevação, deve-se interromper o tratamento com valproato e derivados de salicilatos. Devido aos raros casos de pancreatite, é recomendado que a concentração de amilase sérica seja avaliada antes de qualquer cirurgia, em particular naqueles pacientes com dor abdominal aguda. Embora o valproato seja um indutor de manifestações imunológicas somente em raros casos, o seu uso em pacientes com lúpus eritematoso disseminado deverá ser avaliado contra os riscos. A medicação é eliminada parcialmente pela urina como metabólito catiônico, o qual pode prejudicar a interpretação correta dos resultados de teste de corpos cetônicos na urina.

**Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento\***

**Uso durante a gravidez e lactação:** de acordo com dados publicados e não publicados, o valproato pode produzir efeitos teratogênicos, como defeitos no tubo neural (por exemplo, espinha bífida) em filhos de mulheres que estejam recebendo a medicação durante a gravidez. 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 conceito. Embora os dados sejam mais extensos com respeito à fenitoina, parametazina, clonazepam e fenobarbital, relatos indicam uma possível associação similar com o uso de outros medicamentos anticonvulsivantes. Portanto, medicações anticonvulsivantes só devem ser administradas a mulheres com potencial para engravidar se demonstrarem claramente serem essenciais no tratamento de suas crises. Segundo informações da literatura médica, ácido valproico e seus sais podem produzir efeitos teratogênicos no conceito de mulheres que recebem esta medicação durante a gestação. Pacientes recebendo valproato podem desenvolver anormalidades de coagulação; uma paciente que tinha um fibrinogênio baixo quando recebeu múltiplos anticonvulsivantes, incluindo valproato, deu a luz a um recém-nascido com atrofinaemia, que morreu subsequentemente de hemorragia; portanto, se estiver sendo usado durante a gravidez, os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Como para todo medicamento anticonvulsivante, antes de determinar administração ou suspensão do medicamento em casos de gravidez, o médico deverá ponderar os possíveis riscos contra os benefícios proporcionados pela medicação e avaliar se a gravidez e a frequência dos distúrbios convulsivos não irão implicar em perigo maior para a gestante e o conceito. Pelo fato do valproato ser eliminado pelo leite materno e devido à inexistência de dados conclusivos sobre a ação do medicamento em recém-nascidos, não se recomenda o aleitamento materno por pacientes sob tratamento com essa medicação.

**Carcinogênese:** observou-se aumento estatisticamente significante de fibrossarcomas subcutâneos em ratos Sprague Dawley que receberam altas doses de valproato por dois anos e de adenomas pulmonares benignos, relacionados com a dose, em camundongos. O significado desses achados para o humano não é conhecido no momento.

**Fertilidade:** os efeitos do valproato no desenvolvimento testicular, na produção de esperma e na fertilidade em humanos são desconhecidos.

**Mutagenese:** valproato não foi mutagênico em ensaios bacterianos *in vitro*, não produziu efeitos letais dominantes em camundongos e não aumentou a frequência de alterações cromossômicas em um estudo citogênético *in vivo* em ratos.

**Atenção:** Este medicamento contém Açúcar, portanto deve ser usado com cautela para diabéticos\*

**Atenção:** Este medicamento contém corante que podem, eventualmente, causar reações alérgicas\*

**Modo de uso:** o xarope de valproato de sódio é um líquido vermelho com sabor e odor de cereja/vanilina.

O valproato de sódio é administrado por via oral. A dose inicial recomendada é de 15 mg/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 60 mg/kg/dia. A dose diária total exceder 200 mg esta deverá ser administrada de forma fracionada.

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

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Medidas de xarope		
		Dose 1	Dose 2	Dose 3
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

A medida que as doses são aumentadas, os níveis séricos para o fenobarbital e a hidantoína podem ser afetados (ver Precauções). 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 aqueles que apresentem dificuldades de deglutição das formas orais sólidas.

**Pacientes idosos:** valproato de sódio deve ter a dose inicial reduzida para pacientes que tenham um decréscimo no clearance de valproato livre.

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

BU-889/LAETUS 238

#### “Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico”

#### “Não utilize medicamentos com prazo de validade vencido. Antes observe o aspecto do medicamento”.

**Reações adversas:** como o valproato é frequentemente administrado com outras medicações, não é possível estabelecer se os efeitos adversos são associados ao mesmo ou à combinação de medicações. **Gerais:** Dor torácica, inflamação, astenia, febre, dor lombar, mal-estar, calafrios, dor e rigidez no pescoço, edema de face e periférico. **Gastrointestinais:** Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados no início da terapia são náusea, vômito, indigestão e dor gástrica. São efeitos usualmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarréia, dispepsia, cólica e dor abdominal, flatulência, hematemese, eructação, abscesso periodontal, incontinência fecal, glossite, estomatite, boca seca, gastroenterite e constipação têm sido relatados. Tanto anorexia com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de peso têm sido informados. **Cardiovasculares:** Vasodilatação, taquicardia, bradicardia, hipotensão postural, hipertensão, hipotensão, palpitações, vasculite cutânea. **Respiratórias:** Sintomas de gripe, infecções, sinusite, aumento da tosse, pneumonia, epistaxe, bronquite, rinite, faringite e dispnéia. **SNC:** Foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento com valproato de sódio; porém, esses são mais frequentes em pacientes recebendo medicações combinadas. Tremores foram relatados em pacientes recebendo valproato e podem ser relacionados à dose. Foram observados casos de alucinações, ataxia, cefaleia, diplopia, ambliopia, asterixe, escotomas, disartria, vertigem, ansiedade, confusão, alterações na fala, andar anormal, incoordenação motora, nistagmo, zumbidos, amnésia, confusão, hiperestesia, hipertonia, parestesia, hipocinesia, incontinência tardia, reflexos aumentados, agitação, reação catatônica. Raros casos de coma foram vistos em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital. Encefalopatia, com ou sem febre ou hiperanemia foi relatada, sem evidência de disfunção plaquetária ou níveis plasmáticos inapropriados de valproato. A maioria dos pacientes recupera-se com notável melhora dos sintomas, quando a medicação é descontinuada. Foram registradas ataxia cerebelar reversível e demência, associadas à terapia com valproato. **Dermatológicas:** Foi observado aumento transitório de perda de cabelos e alopecia. Muito raramente podem aparecer transpiração excessiva, erupção cutânea, fotossensibilidade, prurido generalizado, eritema multiforme ou maculopopular, lúnculoose, seborréia, prurido, pele seca síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica. **Psiquiátricas:** Observaram-se casos de labilidade emocional, pensamentos e sonhos anormais, depressão, alterações de personalidade, neurosismo, agressividade e hostilidade, hiperatividade, deterioração do comportamento. **Músculo-esqueléticas:** Mialgia, contraturas musculares, artralgia, artrose, dor ossea, câibras e miastenia. **Hematológicas:** Foi relatada trombocitopenia. O valproato inibe a fase secundária da agregação plaquetária (ver Precauções e advertências). Isso pode ser refletido na alteração do tempo de sangria. Petéquias, hematomas e hemorragia abundante foram relatados. Linfócitos relativa, macrocitos, anemia incluindo anemia macrocítica com ou sem deficiência de folato, pancitopenia, anemia aplásica, hipofibrinogemia e porfiria aguda intermitente foram notadas, assim como leucopenia, eosinofilia e depressão de medula ossea. **Hepáticas:** São frequentes pequenas elevações de transaminases (TGO e TGP) e de DHL, que podem 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 (ver Precauções e advertências). **Pancreáticas:** Tem sido relatada pancreatite aguda em pacientes recebendo valproato, incluindo raros casos fatais (ver Precauções e advertências). **Metabólicas:** Hiperanemia (ver Precauções e advertências), hiponatremia e secreção de HAD alterada. Existem raros relatos de síndrome de Fanconi ocorrendo primariamente em crianças. **Hiperlipidemia** foi associada a uma fatalidade em um paciente com hiperlipidemia não cetótica preexistente e hiponatremia que não se recuperou a partir de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/ml. Em situações de doses muito elevadas, a fração do medicamento não ligado a proteína é alta e hemodiluíse ou hemodiluíse mais hemoperfusão podem resultar em uma significante redução do medicamento. O benefício da lavagem gástrica ou emese, variará 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 ácido valproico sobre SNC. Devido a naloxona poder teoricamente reverter os efeitos antiepiléticos do ácido valproico, deve ser usada com precaução em pacientes epiléticos.

Cuidados de conservação: Manter à temperatura ambiente (15°C a 20°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. O número de lote e as datas de fabricação e validade deste medicamento estão impressos na embalagem do produto.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORÁ DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

### III. INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### Características Farmacológicas

##### Farmacodinâmica

O valproato de sódio é um agente anticonvulsivante não relacionado quimicamente com outras drogas empregadas no tratamento de distúrbios convulsivos. Não apresenta nitrogênio ou moléculas aromáticas características de outras drogas anticonvulsivantes. 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, pela inibição da GABA-transaminase. Sua ação sobre a membrana neuronal é desconhecida.

##### Farmacocinética

É rapidamente absorvido por via oral e atinge níveis sanguíneos máximos entre uma a quatro horas após a ingestão de uma dose única de ácido valproico. Sua vida média no soro é de 9 a dezesseis horas. Ocorre ligera demora na absorção inicial quando o medicamento é administrado com alimentos, porém a absorção total não é afetada. Não foi estabelecida uma relação entre a dose diária, o nível sérico e o efeito terapêutico. A droga é rapidamente distribuída nos tecidos e se liga fortemente (90%) às proteínas plasmáticas humanas. Sua metabolização ocorre primariamente no fígado e sua eliminação e de seus metabólitos ocorrem principalmente pela urina.

#### Indicações

O valproato de sódio 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 acinticas. Terapêutica adjuvante pode ser instituída valproato de sódio nos casos de crises tônico-clônica (grande mal), crises focais com sintomatologia elementar e complexa, crises focais com generalização secundária e formas mistas.

#### Contra Indicações

O valproato de sódio não deve ser administrado a pacientes com doença hepática significativa. Está contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a esta droga.

#### Posologia

O valproato de sódio é administrado por via oral. A dose inicial recomendada é de 15 mg/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 60 mg/kg/dia. Se a dose inicial exceder 250 mg esta deverá ser administrada em forma fracionada.

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

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Medidas de xarope		
		Dose 1	Dose 2	Dose 3
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

A medida que as doses são aumentadas, os níveis séricos para o fenobarbital e a hidantoína podem ser afetados (ver Precauções). 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 aqueles que apresentem dificuldades de deglutição das formas orais sólidas. **Pacientes idosos:** Valproato de sódio deve ter a dose inicial reduzida para pacientes que tenham um decréscimo no clearance de valproato livre.

#### Precauções e Advertências

**Gerais:** casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade têm ocorrido em pacientes recebendo ácido valproico. 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. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para o aparecimento desses sintomas. Estudos 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 estar anormais em todas as instâncias, mas deverá considerar cuidadosamente os resultados dos exames físicos e da história clínica intermediários. Deve-se ter muito cuidado quando valproato é administrado a pacientes com história progressa de doença hepática. Pacientes com múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas, aqueles com doença convulsiva severa associada a retardamento mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade têm um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aqueles com condições anteriormente mencionadas. Os benefícios da terapia devem ser avaliados em relação aos riscos. Devido ao maior risco de hepatotoxicidade em crianças com menos de 2 anos de idade, recomenda-se que o valproato seja usado como agente único. Acima deste grupo de idade, a experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade decresce consideravelmente em pacientes mais velhos. Em crianças, o uso concomitante de derivados de salicilatos deve ser evitado. Em neonatos, medicação antiepilética pode induzir síndrome hemorrágica. 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. A frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas aumentadas) pode ser relacionada à dose. Quando o benefício terapêutico for acompanhado de altas doses, deve-se avaliar a possibilidade de uma grande incidência de efeitos colaterais. 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 sanguíneas. Tem-se relatado hiperanemia com ou sem letargia ou coma, que pode estar presente na ausência de anormalidades das provas de função hepática. Caso ocorra elevação, deve-se interromper o tratamento com valproato e derivados de salicilatos. Devido aos raros casos de pancreatites, é recomendado que a concentração de amilase sérica seja avaliada antes de qualquer cirurgia, em particular naqueles pacientes com dor abdominal aguda. Embora o valproato seja um indutor de manifestações imunológicas somente em raros casos, o seu uso em pacientes com lúpus eritematoso disseminado deverá ser avaliado contra os riscos. A medicação é eliminada parcialmente pela urina como metabólito cético, o qual pode prejudicar a interpretação correta dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

**Uso durante a gravidez e lactação:** de acordo com dados publicados e não publicados, o valproato pode produzir efeitos teratogênicos, como defeitos no tubo neural (por exemplo, espinha bífida) em filhos de mulheres que estejam recebendo a medicação durante a gravidez. 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 conceito. Embora os dados sejam mais extensos com respeito à trimetadiona, parametadonia, difeníl-hidantoína e fenobarbital, relatos indicam uma possível associação similar com o uso de outros medicamentos anticonvulsivantes. Portanto, medicações anticonvulsivantes não devem ser utilizadas durante a gravidez a menos que os benefícios potenciais sejam considerados claramente serem essenciais no tratamento de suas crises. Segundo informações da literatura médica, ácido valproico e seus sais podem produzir efeitos teratogênicos no conceito de mulheres que recebam esta medicação durante a gravidez. A incidência de defeitos no canal neural (por exemplo, espinha bífida) no feto pode ser aumentada em gestantes que recebem ácido valproico e seus sais durante o primeiro trimestre da gravidez. Casos de controle de doenças relacionadas. Foi demonstrado que a ocorrência de anormalidades congênitas em filhos de mulheres epiléticas tratadas é 2 a 3 vezes (aproximadamente 3%) maior do que a população em geral. A alta incidência de anomalias congênitas em mulheres com desordens convulsivas tratadas com medicações antiepiléticas 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 condicoes 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 um fibrinogênio baixo quando recebeu múltiplos anticonvulsivantes, incluindo valproato, deu à luz a um recém-nascido com albitromogênio, que morreu subsequentemente de hemorragia; portanto, se estiver sendo usado durante a gravidez, os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas observou-se uma demora do início do parto relacionada com a dose. Sobrevida e crescimento pós-natal da prole foram adversamente afetados quando as mães receberam doses maiores que 150 mg/kg/dia. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorados 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 transferência placentária induzida por valproato. Estudos em ratos e em mulheres demonstram transferência placentária do medicamento. Doses maiores que 65 mg/kg/dia a coelhas grávidas produziram anormalidades na prole, envolvendo principalmente costelas e vértebras. Doses maiores que 150 mg/kg/dia dadas a coelhas grávidas produziram reabsorção fetal e anormalidades de fôcodos moles na prole. Em ratas