



Epilenil®

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Cápsula Gelatinosa Mole – 250mg ácido valpróico

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

- APRESENTAÇÃO:**

Cápsulas 250 mg: embalagem com 25 cápsulas.

- USO ORAL**

- USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS**

- Composição:**

Cápsula

Cada cápsula contém:

ácido valproico 250 mg

Excipientes: óleo de milho, óleo de rícino 40 polioxil hidrogenado, gelatina, glicerol, água purificada, metilparabeno, propilparabeno, dióxido de titânio, corante amarelo e corante vermelho.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Epilepsia: EPILENIL® (ácido valpróico) é destinado, isoladamente ou em combinação a outros medicamentos, no tratamento de pacientes (adultos e crianças acima de 10 anos) com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada quanto em associação com outros tipos de crises convulsivas, e no tratamento de quadros de ausência simples e complexa. Ausência simples é definida como breve perda dos sentidos ou perda de consciência, acompanhada por determinadas descargas epilépticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. Ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O ácido valpróico é a substância ativa do EPILENIL® que se dissocia em íon valproato no trato gastrointestinal.

Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

O tratamento com EPILENIL®, em alguns casos, pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se alcançar os efeitos benéficos. Seu médico dará a orientação no seu caso.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

EPILENIL® (ácido valpróico) é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao ácido valpróico ou aos demais componentes da fórmula do produto;
- Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG; ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG;
- Doença no fígado ou disfunção no fígado significativa;
- Distúrbios do ciclo da ureia (DCU);
- Doença do sangue conhecida como porfiria.

EPILENIL® (ácido valpróico) é contraindicado na profilaxia de enxaqueca por mulheres grávidas.

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

Gerais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na agregação plaquetária, redução do número de plaquetas (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Trombocitopenia**”) e anormalidade nos parâmetros de coagulação (ex. baixo fibrinogênio), recomenda-se realização de contagem de plaquetas no sangue e testes de coagulação pelo médico antes de iniciar o tratamento com o medicamento, de tempos em tempos e sempre antes de cirurgias. Na ocorrência de perda excessiva de sangue, alteração ou desordem na hemostasia (estancamento da hemorragia/coagulação), há indicação para redução de dosagem ou retirada da medicação. Uma vez que o valproato pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas de valproato e medicamentos de uso concomitante no sangue são recomendados durante a terapia inicial (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações Medicamentosas**”). O valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, podendo atrapalhar a interpretação correta dos resultados de exame de urina. Existem casos de testes da função da tireoide alterados associados ao valproato.

Há estudos “in vitro” que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV (citomegalovírus) em certas condições experimentais. A consequência clínica se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas “in vitro” é incerta para pacientes recebendo terapia antirretroviral supressiva máxima.

O médico deve pedir regularmente o exame de carga viral em pacientes HIV positivos que estejam recebendo valproato e deve fazer acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV (citomegalovírus) e que estejam recebendo valproato.

Os pacientes com deficiência subjacente de carnitina-palmitoil transferase (CPT) tipo II devem ser avisados do alto risco de lesão do tecido muscular durante o tratamento com valproato.

Hepatotoxicidade (toxicidade do fígado): casos de insuficiência do fígado (em alguns casos fatais) têm ocorrido em pacientes recebendo ácido valpróico. Estes incidentes usualmente têm ocorrido durante os

primeiros seis meses de tratamento. Toxicidade do fígado grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos como mal-estar, fraqueza, perda temporária e completa da sensibilidade e movimento, edema facial, perda do apetite e vômitos. Em pacientes com epilepsia (doença cerebral caracterizada por episódios de convulsão), a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas. Testes de função do fígado deverão ser realizados antes do início da terapia e depois, com intervalos frequentes, especialmente durante os primeiros seis meses de tratamento. No entanto, os médicos não devem confiar totalmente no resultado dos exames, uma vez que estes exames podem não estar anormais em todos os casos, sendo, portanto fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos periódicos. Deve-se ter muito cuidado quando ácido valpróico for dado a pacientes com história anterior de doença no fígado. Pacientes que estejam tomando muitos anticonvulsivantes, crianças (principalmente abaixo de 2 anos), pacientes com doenças metabólicas congênitas, aqueles com doença convulsiva grave associada a retardamento mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem apresentar um risco maior de o medicamento afetar o fígado. Na suspeita de que o medicamento esteja prejudicando o fígado, ele deve ser suspenso pelo médico (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

Valproato de sódio é contraindicado em pacientes com conhecida desordem da mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada a POLG (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

Insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.

Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Pancreatite (inflamação do pâncreas): casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato. Alguns desses casos foram descritos com perda de sangue com rápida progressão dos sintomas iniciais para óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com

ácido valpróico/valproato de sódio. Pacientes e responsáveis devem estar cientes que dor abdominal, enjoos, vômitos e/ou falta de apetite, podem ser sintomas de pancreatite. Na presença destes sintomas, o médico deve ser imediatamente procurado para uma avaliação.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU): foi relatada alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia (um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência da enzima ornitina-transcarbamilase). Antes de iniciar o tratamento com valproato, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:

- 1) aqueles com história de encefalopatia (alterações das funções do cérebro) inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardamento mental inexplicável história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
- 2) aqueles com vômitos cíclicos e perda temporária ou completa da sensibilidade e do movimento, episódios de irritabilidade extrema, falta de coordenação dos movimentos, baixos níveis de ureia sanguínea, intolerância proteica;
- 3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
- 4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue) inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato**”).

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilépticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilépticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilépticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras, porém as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para indicações psiquiátricas foram similares. Pacientes tratados com um antiepiléptico para qualquer indicação devem ser monitorados para o aparecimento ou piora da depressão, comportamento ou pensamentos suicidas, e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento. Pacientes, seus responsáveis e familiares devem ser informados que os antiepilépticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento, ou o surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre

automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) podem reduzir as concentrações no sangue de ácido valpróico a níveis sem efeito, resultando em perda de controle das crises. Os níveis séricos de ácido valpróico devem ser monitorados frequentemente após o início da terapia com carbapenêmicos. Tratamento alternativo com antibacterianos e anticonvulsivantes deve ser considerado se os níveis séricos de ácido valpróico tiverem queda significativa ou deterioração do controle das crises (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações Medicamentosas – Antibióticos Carbapenêmicos**”).

Trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas no sangue): a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas aumentadas e diminuição no número de plaquetas no sangue) pode acontecer dependendo da dose do medicamento. O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Disfunção hepática: ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hepatotoxicidade**”.

Hiperamonemia (aumento da amônia no sangue): foi relatado o excesso de amônia em associação com a terapia com valproato e pode estar presente mesmo com testes de função do fígado normais. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamônica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue) inexplicável, perda temporária ou completa da sensibilidade e do movimento, vômitos e mudanças no status mental durante o tratamento com EPILENIL® devem ser tratados imediatamente, e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam queda de temperatura do corpo abaixo do normal (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hipotermia**”). Se os níveis de amônia estiverem aumentados, o tratamento deve ser suspenso pelo médico.

O médico deve iniciar o tratamento com medidas apropriadas para a hiperamonemia e tais pacientes devem ser submetidos à pesquisa de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Desordens do ciclo ureia e Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato**”). Elevações sem sintomas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma pelo médico. Se a elevação persistir, o tratamento deverá ser descontinuado pelo médico.

Hiperamonemia e encefalopatia associadas ao uso concomitante de topiramato: a administração concomitante do topiramato e do ácido valpróico foi associada com o aumento da amônia no sangue, com ou sem alterações das funções do cérebro, nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isoladamente.

Os sintomas clínicos da encefalopatia hiperamonêmica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue), incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com perda temporária e completa da sensibilidade e movimento e vômitos. Hipotermia (diminuição da temperatura corporal) também pode ser uma manifestação de hiperamonemia (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hipotermia**”). Na maioria dos casos, os sintomas e os sinais diminuem com a descontinuação de uma ou outra droga. Não se sabe se a monoterapia com o topiramato pode estar associada com aumento de amônia no sangue.

Os pacientes com erros inatos do metabolismo ou com atividade mitocondrial do fígado reduzida podem apresentar risco aumentado de desenvolver aumento de amônia no sangue, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação do topiramato e do ácido valpróico pode intensificar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Desordens do ciclo da ureia e Hiperamonemia**”). Pacientes e responsáveis devem ser informados sobre os sinais e sintomas associados à encefalopatia hiperamonêmica, requerendo avaliação médica se esses sintomas ocorrerem.

Hipotermia(queda da temperatura central do corpo para menos de 35º C): tem sido relatada a hipotermia em associação com a terapia com valproato em conjunto com e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - Interações medicamentosas – topiramato**”).

Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo sonolência, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoração e avaliação clínica devem incluir análise dos níveis de amônia no sangue.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: foram raramente relatadas após o início da terapia com o valproato em adultos e em pacientes pediátricos (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora houvesse um número limitado de relatos, muitos destes casos resultaram em hospitalização, e pelo menos uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio eram diversos; entretanto, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções

cutâneas, com envolvimento de outros órgãos do corpo. Outras manifestações associadas podem incluir aumento dos gânglios, inflamação do fígado, anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades no sangue, coceira, inflamação nos rins, diminuição do volume de urina, síndrome hepatorrenal, dor nas articulações e fraqueza. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o valproato deve ser interrompido pelo médico e um tratamento alternativo ser iniciado. Embora a existência de sensibilidade cruzada com outras drogas que produzem esta síndrome não seja clara, a experiência com drogas associadas à hipersensibilidade de múltiplos órgãos indicaria que isso é possível.

Este medicamento contém propilparabeno E216 e metilparabeno E218 que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 (12%) tinham mais de 65 anos. Uma alta porcentagem relatou lesão accidental, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças pré-existentes e uso de medicamentos concomitantes nestes pacientes.

Um estudo de pacientes idosos com demência evidenciou a presença de sonolência e interrupção do tratamento devida à sonolência. Recomenda-se a redução da dose inicial nesses pacientes e a redução da dose ou interrupção do tratamento se o paciente apresentar sonolência excessiva.

Outro estudo mostrou que uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e, embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devido à sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade) houve consumo nutricional reduzido associado e perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior concentração de ureia sanguínea. Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: a experiência com o uso da medicação indicou que crianças menores de dois anos têm um risco aumentado de o medicamento prejudicar o fígado e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o ácido valpróico deverá ser usado como único medicamento, com muito cuidado, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima dos dois anos de idade, a experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de

toxicidade do fígado fatal diminui consideravelmente em grupos de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos induidores de enzima, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações alvo de ácido valpróico não ligado e total. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valpróico. A interpretação das concentrações de ácido valpróico em crianças deverá considerar os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas.

Mulheres com potencial para engravidar: Devido ao risco para o feto de malformação congênita maior (incluindo defeito no tubo neural), o ácido valpróico deve ser considerado para mulheres com potencial para engravidar somente depois que os riscos forem discutidos extensamente com a paciente e pesados os benefícios potenciais do tratamento.

Isto é especialmente importante quando o uso de ácido valpróico é considerado para condições não associadas geralmente com dano permanente ou morte (por exemplo, migrânea).

Mulheres com potencial para engravidar devem usar contraceptivos efetivos enquanto usam ácido valpróico.

Uso durante a gravidez e amamentação: Como o ácido valpróico tem sido associado com certos tipos de defeitos no nascimento, pacientes mulheres em idade fértil devem ser alertadas dos riscos associados ao uso de ácido valpróico durante a gravidez. O ácido valpróico é contraindicado durante a gravidez para mulheres tratadas para profilaxia de migrânea.

Mulheres que sofrem de epilepsia ou desordem bipolar que estão grávidas ou que planejam engravidar não devem ser tratadas com ácido valpróico a não ser que outros tratamentos tenham falhado no controle adequado dos sintomas ou são de outra forma, inaceitáveis. Nessas mulheres, o benefício do tratamento com ácido valpróico durante a gravidez pode superar os riscos.

Medicamentos antiepilepticos não devem ser descontinuados bruscamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para impedir convulsões maiores, pois existe grande possibilidade de desencadeamento de estado epiléptico com hipóxia contínua e risco à vida. Em casos individuais nas quais a severidade e frequência das convulsões são tais que a retirada do medicamento não representa uma séria ameaça para o paciente, a descontinuação da droga pode ser considerada antes e durante a gravidez. No entanto, não se pode dizer com segurança que mesmo pequenas convulsões não apresentam alguns riscos para o desenvolvimento do embrião ou feto.

Risco associado ao ácido valproico

Grávidas: relatos indicaram que o ácido valpróico pode produzir efeitos teratogênicos, tais como defeitos no tubo neural (por exemplo, fechamento incompleto da coluna vertebral) nos fetos de mulheres tomando o medicamento durante a gravidez. Há dados que sugerem uma maior incidência de defeitos na formação de algum órgão associadas com o uso do ácido valpróico durante a gravidez quando comparado com algumas outras drogas antiepilepticas. Consequentemente, o ácido valpróico deve ser considerado pelo

médico para mulheres com potencial para engravidar somente depois que os riscos forem discutidos extensamente com a paciente e pesados de encontro aos benefícios potenciais do tratamento.

Há muitos indicativos de que o uso de medicamentos anticonvulsivantes em geral, durante a gravidez, resulta em um aumento da incidência de defeitos no feto. Portanto, medicamentos anticonvulsivantes só devem ser administrados a mulheres que podem engravidar se mostrarem claramente serem essenciais no tratamento de suas crises convulsivas. A incidência de defeitos no canal neural no feto pode ser aumentada em gestantes que recebem valproato durante o primeiro trimestre da gravidez.

Outras anomalias congênitas (ex. defeitos craniofaciais, malformações cardiovasculares, desenvolvimento insuficiente da uretra e anormalidades envolvendo vários sistemas corporais), compatíveis ou incompatíveis com a vida, têm sido relatadas. Dados de um estudo mostraram um aumento da incidência de más-formações em crianças nascidas de mães expostas à monoterapia com valproato durante a gravidez. Os dados disponíveis indicam que este efeito depende da dose.

O ácido valpróico pode causar decréscimo no QI após exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. Estudos epidemiológicos publicados têm indicado que crianças expostas à valproato em ambiente intrauterino têm pontuações menores no teste cognitivo do que crianças expostas em ambiente intrauterino a outro antiepileptico ou não exposto a antiepileptico. Um estudo de coorte prospectivo realizado nos Estados Unidos e Reino Unido com crianças de 6 anos de idade mostrou que a exposição fetal ao valproato tem relação dose-dependentes com capacidades cognitivas reduzidas comparados a outros antiepileptico em monoterapia.

Houve relatos de atraso de desenvolvimento, autismo e/ou transtornos do espectro do autismo em filhos de mulheres expostas ao ácido valpróico durante a gravidez. A exposição em útero ao valproato foi associada à atrofia do cérebro com variados níveis/manIFESTAÇÕES do comprometimento neurológico, incluindo retardamento do desenvolvimento e prejuízo psicomotor (ver “**8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

Recém-nascidos: Grávidas recebendo valproato podem desenvolver anormalidades de coagulação, incluindo redução do número de plaquetas, distúrbio na coagulação do sangue e/ou diminuição dos fatores de coagulação, que podem resultar em complicações hemorrágicas no neonato incluindo morte. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorizados cuidadosamente. Insuficiência hepática, resultando em morte de um recém-nascido e de um lactente, foi relatada após o uso de valproato durante a gravidez.

Houve relatos de baixa concentração de açúcar no sangue em neonatos cujas mães receberam valproato durante a gestação.

Casos de hipotireoidismo foram reportados em neonatos cujas mães receberam valproato durante a gestação.

A síndrome de abstinência (como, em particular, agitação, irritabilidade, hiperexcitabilidade, inquietação motora, atividade muscular aumentada, problemas de tonicidade, tremores, convulsões e distúrbios alimentares) podem ocorrer em recém-nascidos cujas mães tomaram valproato durante o último trimestre de gestação.

Testes para detectar defeitos do tubo neural e outros usando procedimentos atualmente aceitos deverão ser considerados como parte da rotina pré-natal em mulheres em idade fértil recebendo valproato.

Amamentação: O valproato é excretado no leite materno, por isso o médico deve pensar na possibilidade de suspender a amamentação quando o ácido valpróico for administrado a uma mulher que esteja amamentando.

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

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Uma vez que este medicamento pode produzir depressão do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias que apresentam o mesmo efeito (por exemplo, álcool), os pacientes não devem se ocupar de tarefas de risco, como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, até que se tenha certeza de que estes pacientes não ficam sonolentos com o seu uso.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Caso esteja tomando alguns dos medicamentos a seguir, informe seu médico antes de iniciar o uso de EPILENIL®. Ele dará a melhor orientação sobre como proceder.

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas do fígado, particularmente aqueles que elevam os níveis de glucuroniltransferase (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital ou primidona podem duplicar a depuração de valproato.

Portanto, pacientes tratados com terapia única geralmente terão concentrações maiores do medicamento no sangue do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos anticonvulsionantes.

Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como, por exemplo, os antidepressivos (ex. fluoxetina e paroxetina), deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato. Devido a estas alterações na depuração de valproato, a sua monitorização e as concentrações de medicamentos concomitantes deverão ser aumentadas sempre que medicamentos induidores de enzimas forem introduzidos ou retirados.

A lista seguinte oferece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos ou usados, sobre a farmacocinética do valproato. A lista não é completa, uma vez que novas interações estão sendo continuamente relatadas.

Medicamentos com um importante potencial de interação

ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas com valproato a pacientes pediátricos revelou um decréscimo na ligação a proteínas e uma inibição do metabolismo do valproato. Cuidados devem ser observados se valproato e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significante na concentração no sangue de ácido valpróico foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ertapenem, imipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As concentrações no sangue de ácido valpróico devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica.

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de felbamato com valproato em pacientes com epilepsia revelou um aumento no pico de concentração média de valproato comparado com a administração isolada de valproato. Uma diminuição na dosagem de valproato pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.

rifampicina: ajustes da dose de valproato podem ser necessários quando for administrado com rifampicina.

Medicamentos sem interação ou com interação sem relevância clínica

antiácidos: um estudo envolvendo a coadministração de valproato com antiácidos comumente administrados (ex. hidróxido de alumínio e bicarbonato de sódio) não revelou nenhum efeito sobre a absorção do valproato.

clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo valproato revelou um aumento de 15% nos níveis plasmáticos do valproato.

haloperidol: um estudo envolvendo a administração de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo valproato não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de valproato.

cimetidina e ranitidina: não afetam a depuração de valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos

A lista seguinte oferece informações sobre a potencial influência de valproato sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. A lista não está completa, uma vez que novas interações estão sendo continuamente relatadas.

Medicamentos com um importante potencial de interação

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

carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): os níveis séricos de CBZ diminuíram enquanto que os de CBZ-E aumentaram em coadministração de valproato e CBZ para pacientes epilépticos.

clonazepam: o uso concomitante de valproato e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crise.

diazepam: a coadministração de valproato aumenta a fração livre do diazepam. A depuração plasmática e o volume de distribuição para o diazepam livre foram reduzidos em torno de 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.

etossuximida: o valproato inibe o metabolismo de etossuximida. Pacientes recebendo valproato e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorizados para alterações das concentrações no sangue de ambos os medicamentos.

lamotrigina: a dose de lamotrigina deverá ser reduzida quando administrada em conjunto com valproato. Reações de pele graves (como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com a administração concomitante de lamotrigina e valproato. Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com valproato.

fenobarbital: o valproato inibe o metabolismo do fenobarbital. Há evidências de depressão grave do sistema nervoso central, com ou sem elevações significativas das concentrações séricas de barbiturato ou de valproato. Todos os pacientes recebendo terapia concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbituratos deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida quando necessário.

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

fenitoína: o valproato desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. Em pacientes com epilepsia, tem 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.

tolbutamida: a partir de experimentos, a fração não ligada de tolbutamida aumentou quando adicionada a amostras de plasma de pacientes tratados com valproato. A relevância clínica deste deslocamento é desconhecida.

topiramato: administração concomitante de ácido valpróico e topiramato foi associada a hiperamonemia, com ou sem encefalopatia (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Desordens do ciclo da ureia, Hiperamonemia e encefalopatia associadas ao uso concomitante de topiramato e Hiperamonemia**”). A administração concomitante de topiramato com ácido valpróico também foi associada com hipotermia em pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com início relatado de hipotermia (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hipotermia e Hiperamonemia**”).

varfarina: em um estudo, o valproato aumentou a fração não ligada de varfarina. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes de coagulação deverão ser realizados se o tratamento com ácido valpróico for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.

zidovudina: em 6 pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu após a administração de valproato; a meia-vida da zidovudina não foi afetada.

quetiapina: a co-administração de valproato e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia (redução no número de neutrófilos no sangue) ou leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue).

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

paracetamol: o valproato não exerceu nenhum efeito sobre os parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando foi administrado concomitantemente em pacientes epilépticos.

clozapina: em pacientes psicóticos não foram observadas interações quando as duas drogas foram administradas concomitantemente.

lítio: a co-administração de valproato e carbonato de lítio não apresentou efeitos na farmacocinética em estado de equilíbrio do lítio.

lorazepam: a administração concomitante de valproato e lorazepam foi seguida de uma diminuição na depuração plasmática de lorazepam.

olanzapina: a administração de dose única de olanzapina com divalproato de sódio em comprimidos revestidos de liberação prolongada ER não afetou a $C_{\text{máx}}$ ou meia-vida de eliminação de olanzapina.

Entretanto, a ASC de olanzapina apresentou-se 35% menor na presença de divalproato de sódio em comprimidos revestidos de liberação prolongada. A relevância clínica destas observações é desconhecida.

contraceptivos orais esteroidais: a administração de dose única por dois meses de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) para seis mulheres em terapia com valproato (200 mg duas vezes ao dia) por dois meses não revelou qualquer interação farmacocinética.

Não ingerir EPILENIL® com bebidas alcoólicas.

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

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

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

Conservar EPILENIL® (ácido valproico) 250 mg cápsula em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características do medicamento

EPILENIL® é apresentado sob a forma de cápsula gelatinosa mole, de coloração metade amarelo claro opaco e metade amarelo escuro opaco, contém líquido oleoso de coloração amarela, com odor característico.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

As cápsulas deverão ser engolidas inteiras, sem mastigar, para evitar irritação local da boca e garganta.

As doses mínima e máxima de valproato que podem ser administradas com segurança ao paciente são, respectivamente, 10-15 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia. Seu médico dará a orientação necessária para o seu tratamento.

Epilepsia

A dose inicial recomendada é de 10-15 mg/kg/dia (única exceção nas crises de ausência simples e complexas – 15mg/kg/dia), devendo ser aumentada, pelo médico, de 5 a 10 mg/kg/semana até a obtenção da resposta clínica desejada, não ultrapassando a dose de 60 mg/kg/dia, administrados em doses diárias divididas (2 a 3 vezes ao dia) para alguns pacientes. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia (não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses superiores a essa).

Em caso de uso concomitante de medicamentos antiepilepticos (tanto durante conversão para monoterapia quanto durante tratamento adjuvante), as dosagens desses podem ser reduzidas pelo médico em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada no começo do tratamento com divalproato de sódio ou atrasada por uma a duas semanas em casos em que exista a preocupação de ocorrência de crises com a redução. A velocidade e duração desta redução do medicamento antiepileptico concomitante pode ser muito variável e os pacientes devem ser monitorados rigorosamente durante este período com relação a aumento da frequência das convulsões. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma dividida. Como o valproato pode interagir com estas ou com outros medicamentos anticonvulsivantes coadministrados, recomenda-se a realização de determinações periódicas da concentração plasmática destes medicamentos durante a fase inicial do tratamento. Não foi estabelecida uma boa correlação entre dose diária, concentração sérica e efeito terapêutico; no entanto, concentrações séricas terapêuticas de valproato para a maioria dos pacientes com epilepsia tem variado entre 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações maiores ou menores. Seu médico dará a orientação necessária para o seu tratamento.

Interrupção do tratamento: Os anticonvulsivantes não devem ser descontinuados abruptamente nos pacientes para os quais estes fármacos são administrados para prevenir convulsões tipo grande mal, pois há grande possibilidade de precipitar um estado de mal epiléptico, com subsequente má oxigenação

cerebral e risco de morte. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser prejudicial ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

Medicamentos antiepilepticos não deverão ser descontinuados abruptamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para prevenir crises mais graves, devido à alta possibilidade de desenvolvimento de estado epiléptico com falta de oxigênio e risco à vida.

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de EPILENIL® 15 mg/kg/dia considerando a administração a cada 8 horas:

Peso (Kg)	Dose total diária (mg)	Número de cápsulas 250mg		
		Primeira dose do dia (ex.: 7 horas)	Segunda dose do dia (ex.: 15 horas)	Terceira dose do dia (ex.: 23 horas)
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

Recomendações gerais de dosagem

Pacientes idosos: em pacientes idosos a dose deve ser aumentada mais lentamente e com monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções da dose ou interrupção do tratamento com EPILENIL® devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva e ingestão de alimento ou líquidos diminuídos. A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica.

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

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e redução do número de plaquetas no sangue) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de redução do número de plaquetas no sangue parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato. O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Trombocitopenia**”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Se você esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Entretanto, se estiver próximo do horário de tomar a próxima dose do medicamento, pule a dose esquecida.

Não tome duas cápsulas de uma única vez para compensar a dose esquecida.

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

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

Informar ao médico se durante o tratamento você sentir efeitos desagradáveis.

Epilepsia

Os dados descritos a seguir foram obtidos com a administração de comprimidos de divalproato de sódio. Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilépticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao valproato de sódio somente ou à combinação de medicamentos.

A seguir são apresentadas as reações adversas relatadas por 5% ou mais dos pacientes, com incidência maior que no grupo placebo, tratados com valproato como terapia adjuvante:

Gerais: dor de cabeça, fraqueza e febre.

Gastrointestinais: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, perda do apetite, indigestão e prisão de ventre.

Neurológicas/Psiquiátricas: sonolência, tremor, vertigem, visão dupla, olho vago/visão embaçada, dificuldade para caminhar, por problema de coordenação motora, movimento rápido e involuntário do globo ocular, habilidade emocional, alteração do pensamento e perda da memória.

Respiratórias: síndrome gripal, infecção, bronquite, e rinite.

Outros: perda de cabelo e perda de peso.

Os dados descritos a seguir são referentes aos eventos adversos que requerem tratamento emergencial reportados por 5% ou mais dos pacientes que ingeriram altas doses de divalproato de sódio e para aqueles eventos adversos que ocorreram em maior proporção no grupo de baixa dose, em um estudo controlado de divalproato de sódio como monoterapia para crises parciais complexas:

Gerais: fraqueza.

Gastrointestinais: náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, perda do apetite e indigestão.

Hematológicas: redução do número de plaquetas e mancha roxa.

Metabólicas/Nutricionais: ganho de peso e inchaço nos pés, pernas, abdome e braços.

Neurológicas/Psiquiátricas: tremor, sonolência, tontura, insônia, nervosismo, perda de memória, movimento rápido e involuntário do globo ocular e depressão.

Respiratórias: infecção, inflamação da faringe e falta de ar.

Dermatológicas: perda de cabelo.

Sensoriais: ambliopia/visão embaraçado e tinito.

Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilepticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao valproato de sódio somente ou à combinação de medicamentos. Dor de cabeça foi o único evento adverso que ocorreu em 5% ou mais dos pacientes no grupo tratado com dose elevada e com incidência igual ou maior do que no grupo de dose baixa.

Os seguintes eventos adversos foram reportados por mais de 1% mas menos que 5% dos 358 pacientes tratados com divalproato de sódio nos estudos controlados para crises parciais complexas:

Gerais: dor nas costas, dor no peito e mal estar.

Cardiovasculares: aumento da frequência cardíaca, pressão alta e palpitação.

Gastrointestinais: aumento do apetite, flatulência, vômito com sangue, arroto, inflamação do pâncreas e infecção na gengiva e dente.

Hematológicas: manchas vermelhas não salientes da pele.

Metabólicas/Nutricionais: enzimas AST e ALT aumentadas.

Musculoesqueléticas: dor muscular, contração muscular, dor nas articulações, cãibra na perna e fraqueza muscular.

Neurológicas/Psiquiátricas: ansiedade, confusão, alteração na fala, alteração na marcha, sensações cutâneas sem estimulação, aumento na rigidez muscular, incoordenação, alteração nos sonhos e transtorno de personalidade.

Respiratórias: sinusite, tosse aumentada, pneumonia e sangramento nasal.

Dermatológicas: vermelhidão da pele, coceira e pele seca.

Sensoriais: alteração no paladar, na visão e audição, surdez e mediador de ouvido.

Urogenitais: incontinência urinária, inflamação dos tecidos da vagina, cólica menstrual, ausência de menstruação e aumento do volume urinário.

Outras populações de pacientes

Os eventos adversos que foram relatados com todas as formas de dosagem de valproato no tratamento de epilepsia nos estudos clínicos, relatos espontâneos e outras fontes são listados a seguir.

Gastrointestinais: os efeitos colaterais mais frequentemente relatados no início da terapia são náuseas, vômito e indigestão. São efeitos geralmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarreia, dor abdominal e prisão de ventre e problemas na gengiva (principalmente, o aumento da gengiva) foram relatadas. Tanto anorexia com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de

peso foram relatados. A administração de comprimidos revestidos de divalproato de sódio, de liberação entérica, pode resultar na redução dos efeitos adversos gastrointestinais.

Neurológicas: foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento apenas com valproato de sódio; porém, esses são mais frequentes em pacientes recebendo terapias combinadas. A sedação geralmente diminui com a redução de outros medicamentos antiepilepticos administrados concomitantemente. Tremores (podem ser dose-relacionados), alucinações, falta de coordenação dos movimentos, dor de cabeça, movimento rápido e involuntário do globo ocular, visão dupla, movimentos espasmódicos involuntários, visão prejudicada por pontos pretos ou brilhantes no campo de visão, dificuldade na articulação das palavras, tontura, confusão, diminuição ou ausência de sensibilidade em determinada região do organismo, incoordenação motora, comprometimento da memória, desordem cognitiva e parkinsonismo foram relatados com o uso do valproato. Raros casos de coma ocorreram em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital.

Em raros casos alterações das funções do cérebro decorrentes da má função do fígado, com ou sem febre desenvolveu-se logo após a introdução da monoterapia com valproato, sem evidência de disfunção do fígado ou níveis plasmáticos altos inadequados. Embora a recuperação tenha sido descrita após a suspensão do medicamento, houve casos fatais em pacientes com alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue, particularmente em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia subjacente (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Distúrbios do Ciclo da Ureia e Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato e Hiperamonemia**”).

A exposição intrauterina ao valproato foi associada à atrofia cerebral com variados níveis/manIFESTAÇÕES do comprometimento neurológico, incluindo retardamento do desenvolvimento e prejuízo psicomotor (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

Dermatológicas: perda temporária de cabelos, problemas relacionados aos cabelos (como alterações de cor, anormalidades na textura e no crescimento dos cabelos), erupções cutâneas, fotossensibilidade, coceira generalizada, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Casos raros de necrólise epidérmica tóxica foram relatados incluindo um caso fatal num lactente de seis meses de idade recebendo valproato e vários outros medicamentos concomitantes. Um caso adicional de necrólise epidérmica tóxica resultante em óbito foi relatado num paciente com 35 anos de idade com AIDS, recebendo vários medicamentos concomitantes e com histórico de múltiplas reações cutâneas a medicamentos. Reações de pele graves foram reportadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações Medicamentosas - Lamotrigina**”).

Psiquiátricas: observaram-se casos de instabilidade afetiva, depressão, estado mental anormal, agressividade, hostilidade, hiperatividade e deterioração do comportamento.

Musculoesqueléticas: fraqueza, relatos de diminuição de massa óssea, levando potencialmente a osteoporose (diminuição da massa óssea) e osteopenia (diminuição da densidade óssea), durante tratamento por longo período com medicações anticonvulsivantes, incluindo o valproato. Alguns estudos

indicaram que o suplemento de cálcio e vitamina D pode ser benéfico à pacientes crônicos em terapia com valproato.

Hematológicas: redução do número de plaquetas e inibição da fase secundária da agregação plaquetária podem ser refletidos em alteração do tempo de sangramento, pequeno ponto vermelho no corpo, hematomas, sangramento do nariz ou hemorragia abundante (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Geral e Interações Medicamentosas - Varfarina**”). Aumento no número dos linfócitos relativo, aumento do tamanho das hemácias, distúrbio na coagulação do sangue, diminuição de glóbulos brancos do sangue, aumento da concentração de eosinófilos no sangue, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, supressão da medula óssea, diminuição das células do sangue, anemia aplásica, agranulocitose e deficiência de enzimas no organismo intermitente foram notadas.

Hepáticas: são frequentes pequenas elevações das enzimas transaminases (AST e ALT) 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 do fígado. Tais resultados podem refletir hepatotoxicidade potencialmente grave (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hepatotoxicidade**”).

Endócrinas: menstruação irregular, ausência de menstruação, aumento das mamas, secreção abundante de leite, tumefação da glândula parótida.

Hiperandrogenismo (crescimento exagerado de pêlos acentuação dos caracteres masculinos, acne, padrão masculino de calvíce, e/ou aumento no nível de andrógenos).

Testes anormais da função da tireoide, incluindo hipotireoidismo (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Geral**”). Existem relatos espontâneos de ovário policístico. A relação causa e efeito ainda não foi estabelecida.

Pancreáticas: foi relatada inflamação do pâncreas aguda em pacientes recebendo valproato, incluindo raros casos fatais (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Pancreatite**”).

Metabólicas: aumento da amônia no sangue (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hiperamonemia**”), transtorno dos sais presentes no sangue e secreção inapropriada de hormônio antidiurético. Existem raros relatos de síndrome de Fanconi ocorrendo principalmente em crianças. Elevada concentração plasmática de glicina foi associada à fatalidade em um paciente com elevação da concentração de glicina no sangue não cetótica preexistente. Diminuição das concentrações de carnitina também foi observada, embora a relevância clínica desse achado seja desconhecida.

Sensoriais: perda da audição, irreversível ou reversível, foi relatada; no entanto, a relação causa e efeito não foi determinada. Dor no ouvido também foi relatada.

Urogenitais: incontinência urinária, insuficiência renal, nefrite tubulo-intersticial e infecção do trato urinário.

Neoplásicas benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos): Síndrome mielodisplásica(grupo de doenças do sangue).

Respiratórias, torácicas e mediastinais: acumulação excessiva de fluido na cavidade pleural.

Outras: reações alérgicas, reação alérgica grave, inchaço de extremidades, lupus eritematoso, lesão do tecido muscular, deficiência de biotina/biotinidase, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, dor do ouvido, diminuição da frequencia cardíaca, vasculite cutânea, febre e temperatura corporal baixa.

Mania

Apesar da segurança e eficácia do valproato de sódio não terem sido avaliadas no tratamento de episódios maníacos associados com distúrbio bipolar, os seguintes eventos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos:

Gerais: calafrios, dor na nuca e rigidez do pescoço.

Cardiovasculares: pressão baixa, hipotensão postural e dilatação dos vasos sanguíneos.

Gastrointestinais: incontinência fecal, infecção que atinge o sistema gastrointestinal e inflamação na língua.

Musculoesqueléticas: artrose.

Neurológicas: agitação, perturbações psicomotoras, lentificação de movimentos involuntários, reflexo aumentado, movimentos repetitivos involuntários e vertigem.

Dermatológicas: aparecimento de furúnculos, reações alérgicas na pele e hiperatividade das glândulas sebáceas resultando em aumento de sebo.

Sensoriais: conjuntivite, olho ressecado e dor ocular.

Urogenitais: dificuldade para urinar.

Enxaqueca

Apesar da segurança e eficácia do ácido valpróico não terem sido avaliadas na profilaxia de enxaqueca, os seguintes eventos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos:

Gerais: edema facial.

Gastrointestinais: boca seca e inflamação da boca ou gengiva.

Urogenitais: inflamação da bexiga, metrorragia e hemorragia vaginal.

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

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

Não tomar doses superiores às recomendadas pelo médico ou pela bula. Doses muito altas podem causar distúrbio de consciência podendo chegar ao coma. Doses de valproato acima do recomendado podem

resultar em sonolência, bloqueio do coração, pressão baixa e colapso/choque circulatório e coma profundo. Nesses casos, a pessoa deverá ser encaminhada imediatamente para cuidados médicos.

Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes tem se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/mL. Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada a proteína é alta e hemodiálise ou hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o sistema nervoso central. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato, deve ser usada com cautela.

A presença de teor de sódio nas formulações de EPILENIL® podem resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

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

DIZERES LEGAIS

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

Registro MS – 1.0974.0046

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior - CRF-SP nº 5143

Fabricado por

Catalent Brasil Ltda.

Av. José Vieira 446 Distrito Industrial

Indaiatuba SP 13347-360

CNPJ 45.569.555/0007-82

Indústria Brasileira

Registrado por

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda

Av. Paulo Ayres, 280

Taboão da Serra SP 06767-220

SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira





Epilenil®

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido – 500mg valproato de sódio

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

- APRESENTAÇÃO:**

Comprimido revestido 500 mg: embalagem com 50 comprimidos.

- USO ORAL**

- USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS**

- Composição:**

Comprimido revestido 500 mg

Cada comprimido revestido contém:

ácido valproico 500 mg

(equivalente a 576 mg de valproato de sódio)

Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, povidona, talco, estearato de magnésio, acetoftalato de celulose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, dietiltalato, álcool isopropílico e cloreto de metileno.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Epilepsia: EPILENL[®] (valproato de sódio) é destinado, isoladamente ou em combinação a outros medicamentos, no tratamento de pacientes (adultos e crianças acima de 10 anos) com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada quanto em associação com outros tipos de crises convulsivas, e no tratamento de quadros de ausência simples e complexa. Ausência simples é definida como breve perda dos sentidos ou perda de consciência, acompanhada por determinadas descargas epilépticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. Ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

O valproato de sódio é a substância ativa do EPILENL[®] que é convertido a ácido valpróico e este se dissocia em íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não é conhecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro. O tratamento com EPILENL[®], em alguns casos, pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se alcançar os efeitos benéficos. Seu médico dará a orientação no seu caso.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

EPILENIL® (valproato de sódio) é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao ácido valpróico ou aos demais componentes da fórmula do produto;
- Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG; ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG;
- Doença no fígado ou disfunção no fígado significativa;
- Distúrbios do ciclo da ureia (DCU);
- Doença do sangue conhecida como porfiria.

EPILENIL® (valproato de sódio) é contraindicado na profilaxia de enxaqueca por mulheres grávidas.

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

Gerais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na agregação plaquetária, redução do número de plaquetas (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Trombocitopenia**”) e anormalidade nos parâmetros de coagulação (ex. baixo fibrinogênio), recomenda-se realização de contagem de plaquetas no sangue e testes de coagulação pelo médico antes de iniciar o tratamento com o medicamento, de tempos em tempos e sempre antes de cirurgias. Na ocorrência de perda excessiva de sangue, alteração ou desordem na hemostasia (estancamento da hemorragia/coagulação), há indicação para redução de dosagem ou retirada da medicação. Uma vez que o valproato pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas de valproato e medicamentos de uso concomitante no sangue são recomendados durante a terapia inicial (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações Medicamentosas**”). O valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, podendo atrapalhar a interpretação correta dos resultados de exame de urina. Existem casos de testes da função da tireoide alterados associados ao valproato.

Há estudos “in vitro” que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV (citomegalovírus) em certas condições experimentais. A consequência clínica se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas “in vitro” é incerta para pacientes recebendo terapia antirretroviral supressiva máxima.

O médico deve pedir regularmente o exame de carga viral em pacientes HIV positivos que estejam recebendo valproato e deve fazer acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV (citomegalovírus) e que estejam recebendo valproato.

Os pacientes com deficiência subjacente de carnitina-palmitoil transferase (CPT) tipo II devem ser avisados do alto risco de lesão do tecido muscular durante o tratamento com valproato.

Hepatotoxicidade (toxicidade do fígado): casos de insuficiência do fígado (em alguns casos fatais) têm ocorrido em pacientes recebendo ácido valpróico. Estes incidentes usualmente têm ocorrido durante os

primeiros seis meses de tratamento. Toxicidade do fígado grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos como mal-estar, fraqueza, perda temporária e completa da sensibilidade e movimento, edema facial, perda do apetite e vômitos. Em pacientes com epilepsia (doença cerebral caracterizada por episódios de convulsão), a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas. Testes de função do fígado deverão ser realizados antes do início da terapia e depois, com intervalos frequentes, especialmente durante os primeiros seis meses de tratamento. No entanto, os médicos não devem confiar totalmente no resultado dos exames, uma vez que estes exames podem não estar anormais em todos os casos, sendo, portanto fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos periódicos. Deve-se ter muito cuidado quando ácido valpróico for dado a pacientes com história anterior de doença no fígado. Pacientes que estejam tomando muitos anticonvulsivantes, crianças (principalmente abaixo de 2 anos), pacientes com doenças metabólicas congênitas, aqueles com doença convulsiva grave associada a retardamento mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem apresentar um risco maior de o medicamento afetar o fígado. Na suspeita de que o medicamento esteja prejudicando o fígado, ele deve ser suspenso pelo médico (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

Valproato de sódio é contraindicado em pacientes com conhecida desordem da mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada a POLG (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

Insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.

Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Pancreatite (inflamação do pâncreas): casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato. Alguns desses casos foram descritos com perda de sangue com rápida progressão dos sintomas iniciais para óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com

ácido valpróico/valproato de sódio. Pacientes e responsáveis devem estar cientes que dor abdominal, enjoos, vômitos e/ou falta de apetite, podem ser sintomas de pancreatite. Na presença destes sintomas, o médico deve ser imediatamente procurado para uma avaliação.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU): foi relatada alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia (um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência da enzima ornitina-transcarbamilase). Antes de iniciar o tratamento com valproato, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:

- 1) aqueles com história de encefalopatia (alterações das funções do cérebro) inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardos mentais inexplicáveis; história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
- 2) aqueles com vômitos cíclicos e perda temporária ou completa da sensibilidade e do movimento, episódios de irritabilidade extrema, falta de coordenação dos movimentos, baixos níveis de ureia sanguínea, intolerância proteica;
- 3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
- 4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue) inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato**”).

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilepticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilepticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilepticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras, porém as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para indicações psiquiátricas foram similares. Pacientes tratados com um antiepileptico para qualquer indicação devem ser monitorados para o aparecimento ou piora da depressão, comportamento ou pensamentos suicidas, e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento. Pacientes, seus responsáveis e familiares devem ser informados que os antiepilepticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento, ou o surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre

automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) podem reduzir as concentrações no sangue de ácido valpróico a níveis sem efeito, resultando em perda de controle das crises. Os níveis séricos de ácido valpróico devem ser monitorados frequentemente após o início da terapia com carbapenêmicos. Tratamento alternativo com antibacterianos e anticonvulsivantes deve ser considerado se os níveis séricos de ácido valpróico tiverem queda significativa ou deterioração do controle das crises (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações Medicamentosas – Antibióticos Carbapenêmicos**”).

Trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas no sangue): a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas aumentadas e diminuição no número de plaquetas no sangue) pode acontecer dependendo da dose do medicamento. O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Disfunção hepática: ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?” e “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hepatotoxicidade”.**

Hiperamonemia (aumento da amônia no sangue): foi relatado o excesso de amônia em associação com a terapia com valproato e pode estar presente mesmo com testes de função do fígado normais. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamônica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue) inexplicável, perda temporária ou completa da sensibilidade e do movimento, vômitos e mudanças no status mental durante o tratamento com EPILENIL® devem ser tratados imediatamente, e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam queda de temperatura do corpo abaixo do normal (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hipotermia**”). Se os níveis de amônia estiverem aumentados, o tratamento deve ser suspenso pelo médico.

O médico deve iniciar o tratamento com medidas apropriadas para a hiperamonemia e tais pacientes devem ser submetidos à pesquisa de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?” e “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Desordens do ciclo ureia e Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato”**”). Elevações sem sintomas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma pelo médico. Se a elevação persistir, o tratamento deverá ser descontinuado pelo médico.

Hiperamonemia e encefalopatia associadas ao uso concomitante de topiramato: a administração concomitante do topiramato e do ácido valpróico foi associada com o aumento da amônia no sangue, com ou sem alterações das funções do cérebro, nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isoladamente.

Os sintomas clínicos da encefalopatia hiperamonêmica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue), incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com perda temporária e completa da sensibilidade e movimento e vômitos. Hipotermia (diminuição da temperatura corporal) também pode ser uma manifestação de hiperamonemia (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hipotermia**”). Na maioria dos casos, os sintomas e os sinais diminuem com a descontinuação de uma ou outra droga. Não se sabe se a monoterapia com o topiramato pode estar associada com aumento de amônia no sangue.

Os pacientes com erros inatos do metabolismo ou com atividade mitocondrial do fígado reduzida podem apresentar risco aumentado de desenvolver aumento de amônia no sangue, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação do topiramato e do ácido valpróico pode intensificar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Desordens do ciclo da ureia e Hiperamonemia**”). Pacientes e responsáveis devem ser informados sobre os sinais e sintomas associados à encefalopatia hiperamonêmica, requerendo avaliação médica se esses sintomas ocorrerem.

Hipotermia(queda da temperatura central do corpo para menos de 35º C): tem sido relatada a hipotermia em associação com a terapia com valproato em conjunto com e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - Interações medicamentosas – topiramato**”).

Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo sonolência, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoração e avaliação clínica devem incluir análise dos níveis de amônia no sangue.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: foram raramente relatadas após o início da terapia com o valproato em adultos e em pacientes pediátricos (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora houvesse um número limitado de relatos, muitos destes casos resultaram em hospitalização, e pelo menos uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio eram

diversos; entretanto, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos do corpo. Outras manifestações associadas podem incluir aumento dos gânglios, inflamação do fígado, anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades no sangue, coceira, inflamação nos rins, diminuição do volume de urina, síndrome hepatorrenal, dor nas articulações e fraqueza. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o valproato deve ser interrompido pelo médico e um tratamento alternativo ser iniciado. Embora a existência de sensibilidade cruzada com outras drogas que produzem esta síndrome não seja clara, a experiência com drogas associadas à hipersensibilidade de múltiplos órgãos indicaria que isso é possível.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 (12%) tinham mais de 65 anos. Uma alta porcentagem relatou lesão accidental, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças pré-existentes e uso de medicamentos concomitantes nestes pacientes.

Um estudo de pacientes idosos com demência evidenciou a presença de sonolência e interrupção do tratamento devida à sonolência. Recomenda-se a redução da dose inicial nesses pacientes e a redução da dose ou interrupção do tratamento se o paciente apresentar sonolência excessiva.

Outro estudo mostrou que uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e, embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devido à sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade) houve consumo nutricional reduzido associado e perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior concentração de ureia sanguínea. Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: a experiência com o uso da medicação indicou que crianças menores de dois anos têm um risco aumentado de o medicamento prejudicar o fígado e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o ácido valpróico deverá ser usado como único medicamento, com muito cuidado, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima dos dois anos de idade, a experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de toxicidade do fígado fatal diminui consideravelmente em grupos de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos inibidores de enzima, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações alvo de ácido

valpróico não ligado e total. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valpróico. A interpretação das concentrações de ácido valpróico em crianças deverá considerar os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas.

Mulheres com potencial para engravidar: Devido ao risco para o feto de malformação congênita maior (incluindo defeito no tubo neural), o ácido valpróico deve ser considerado para mulheres com potencial para engravidar somente depois que os riscos forem discutidos extensamente com a paciente e pesados os benefícios potenciais do tratamento.

Isto é especialmente importante quando o uso de ácido valpróico é considerado para condições não associadas geralmente com dano permanente ou morte (por exemplo, migrânea).

Mulheres com potencial para engravidar devem usar contraceptivos efetivos enquanto usam ácido valpróico.

Uso durante a gravidez e lactação: Como o ácido valpróico tem sido associado com certos tipos de defeitos no nascimento, pacientes mulheres em idade fértil devem ser alertadas dos riscos associados ao uso de ácido valpróico durante a gravidez. O ácido valpróico é contraindicado durante a gravidez para mulheres tratadas para profilaxia de migrânea.

Mulheres que sofrem de epilepsia ou desordem bipolar que estão grávidas ou que planejam engravidar não devem ser tratadas com ácido valpróico a não ser que outros tratamentos tenham falhado no controle adequado dos sintomas ou são de outra forma, inaceitáveis. Nessas mulheres, o benefício do tratamento com ácido valpróico durante a gravidez pode superar os riscos.

Medicamentos antiepilepticos não devem ser descontinuados bruscamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para impedir convulsões maiores, pois existe grande possibilidade de desencadeamento de estado epiléptico com hipóxia contínua e risco à vida. Em casos individuais nas quais a severidade e frequência das convulsões são tais que a retirada do medicamento não representa uma séria ameaça para o paciente, a descontinuação da droga pode ser considerada antes e durante a gravidez. No entanto, não se pode dizer com segurança que mesmo pequenas convulsões não apresentam alguns riscos para o desenvolvimento do embrião ou feto.

Risco associado ao ácido valpróico

Grávidas: relatos indicaram que o ácido valpróico pode produzir efeitos teratogênicos, tais como defeitos no tubo neural (por exemplo fechamento incompleto da coluna vertebral) nos fetos de mulheres tomando o medicamento durante a gravidez. Há dados que sugerem uma maior incidência de defeitos na formação de algum órgão associadas com o uso do ácido valpróico durante a gravidez quando comparado com algumas outras drogas antiepilepticas. Consequentemente, o ácido valpróico deve ser considerado pelo médico para mulheres com potencial para engravidar somente depois que os riscos forem discutidos extensamente com a paciente e pesados de encontro aos benefícios potenciais do tratamento.

Há muitos indicativos de que o uso de medicamentos anticonvulsivantes em geral, durante a gravidez, resulta em um aumento da incidência de defeitos no feto. Portanto, medicamentos anticonvulsivantes só devem ser administrados a mulheres que podem engravidar se mostrarem claramente serem essenciais no

tratamento de suas crises convulsivas. A incidência de defeitos no canal neural no feto pode ser aumentada em gestantes que recebem valproato durante o primeiro trimestre da gravidez.

Outras anomalias congênitas (ex. defeitos craniofaciais, malformações cardiovasculares, desenvolvimento insuficiente da uretra e anormalidades envolvendo vários sistemas corporais), compatíveis ou incompatíveis com a vida, têm sido relatadas. Dados de um estudo mostraram um aumento da incidência de más-formações em crianças nascidas de mães expostas à monoterapia com valproato durante a gravidez. Os dados disponíveis indicam que este efeito depende da dose.

O ácido valpróico pode causar decréscimo no QI após exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. Estudos epidemiológicos publicados têm indicado que crianças expostas à valproato em ambiente intrauterino têm pontuações menores no teste cognitivo do que crianças expostas em ambiente intrauterino a outro antiepileptico ou não exposto a antiepileptico. Um estudo de coorte prospectivo realizado nos Estados Unidos e Reino Unido com crianças de 6 anos de idade mostrou que a exposição fetal ao valproato tem relação dose-dependentes com capacidades cognitivas reduzidas comparados a outros antiepileptico em monoterapia.

Houve relatos de atraso de desenvolvimento, autismo e/ou transtornos do espectro do autismo em filhos de mulheres expostas ao ácido valpróico durante a gravidez. A exposição em útero ao valproato foi associada à atrofia do cérebro com variados níveis/manifestações do comprometimento neurológico, incluindo retardamento do desenvolvimento e prejuízo psicomotor (ver “**8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

Recém-nascidos: Grávidas recebendo valproato podem desenvolver anormalidades de coagulação, incluindo redução do número de plaquetas, distúrbio na coagulação do sangue e/ou diminuição dos fatores de coagulação, que podem resultar em complicações hemorrágicas no neonato incluindo morte. Os parâmetros de coagulação deverão ser monitorizados cuidadosamente. Insuficiência hepática, resultando em morte de um recém-nascido e de um lactente, foi relatada após o uso de valproato durante a gravidez.

Houve relatos de baixa concentração de açúcar no sangue em neonatos cujas mães receberam valproato durante a gestação.

Casos de hipotireoidismo foram reportados em neonatos cujas mães receberam valproato durante a gestação.

A síndrome de abstinência (como, em particular, agitação, irritabilidade, hiperexcitabilidade, inquietação motora, atividade muscular aumentada, problemas de tonicidade, tremores, convulsões e distúrbios alimentares) podem ocorrer em recém-nascidos cujas mães tomaram valproato durante o último trimestre de gestação.

Testes para detectar defeitos do tubo neural e outros usando procedimentos atualmente aceitos deverão ser considerados como parte da rotina pré-natal em mulheres em idade fértil recebendo valproato.

Amamentação: O valproato é excretado no leite materno, por isso o médico deve pensar na possibilidade de suspender a amamentação quando o ácido valpróico for administrado a uma mulher que esteja amamentando.

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

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Uma vez que este medicamento pode produzir depressão do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias que apresentam o mesmo efeito (por exemplo, álcool), os pacientes não devem se ocupar de tarefas de risco, como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, até que se tenha certeza de que estes pacientes não ficam sonolentos com o seu uso.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Caso esteja tomando alguns dos medicamentos a seguir, informe seu médico antes de iniciar o uso de EPILENIL®. Ele dará a melhor orientação sobre como proceder.

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas do fígado, particularmente aqueles que elevam os níveis de glucuroniltransferase (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital ou primidona podem duplicar a depuração de valproato. Portanto, pacientes tratados com terapia única geralmente terão concentrações maiores do medicamento no sangue do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos anticonvulsionantes.

Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como, por exemplo, os antidepressivos (ex. fluoxetina e paroxetina), deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato.

Devido a estas alterações na depuração de valproato, a sua monitorização e as concentrações de medicamentos concomitantes deverão ser aumentadas sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados.

A lista seguinte oferece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos ou usados, sobre a farmacocinética do valproato. A lista não é completa, uma vez que novas interações estão sendo continuamente relatadas.

Medicamentos com um importante potencial de interação

ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas com valproato a pacientes pediátricos revelou um decréscimo na ligação a proteínas e uma inibição do metabolismo do valproato. Cuidados devem ser observados se valproato e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significante na concentração no sangue de ácido valpróico foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ertapenem, imipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda é

bem compreendido. As concentrações no sangue de ácido valpróico devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica.

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de felbamato com valproato em pacientes com epilepsia revelou um aumento no pico de concentração média de valproato comparado com a administração isolada de valproato. Uma diminuição na dosagem de valproato pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.

rifampicina: ajustes da dose de valproato podem ser necessários quando for administrado com rifampicina.

Medicamentos sem interação ou com interação sem relevância clínica

antiácidos: um estudo envolvendo a coadministração de valproato com antiácidos comumente administrados (ex. hidróxido de alumínio e bicarbonato de sódio) não revelou nenhum efeito sobre a absorção do valproato.

clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo valproato revelou um aumento de 15% nos níveis plasmáticos do valproato.

haloperidol: um estudo envolvendo a administração de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo valproato não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de valproato.

cimetidina e ranitidina: não afetam a depuração de valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos

A lista seguinte oferece informações sobre a potencial influência de valproato sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. A lista não está completa, uma vez que novas interações estão sendo continuamente relatadas.

Medicamentos com um importante potencial de interação

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

carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): os níveis séricos de CBZ diminuíram enquanto que os de CBZ-E aumentaram em coadministração de valproato e CBZ para pacientes epilépticos.

clonazepam: o uso concomitante de valproato e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crise.

diazepam: a coadministração de valproato aumenta a fração livre do diazepam. A depuração plasmática e o volume de distribuição para o diazepam livre foram reduzidos em torno de 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato.

etossuximida: o valproato inibe o metabolismo de etossuximida. Pacientes recebendo valproato e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorizados para alterações das concentrações no sangue de ambos os medicamentos.

lamotrigina: a dose de lamotrigina deverá ser reduzida quando administrada em conjunto com valproato. Reações de pele graves (como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com a administração concomitante de lamotrigina e valproato. Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com valproato.

fenobarbital: o valproato inibe o metabolismo do fenobarbital. Há evidências de depressão grave do sistema nervoso central, com ou sem elevações significativas das concentrações séricas de barbiturato ou de valproato. Todos os pacientes recebendo terapia concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbituratos deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida quando necessário.

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

fenitoína: o valproato desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. Em pacientes com epilepsia, tem 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.

tolbutamida: a partir de experimentos, a fração não ligada de tolbutamida aumentou quando adicionada a amostras de plasma de pacientes tratados com valproato. A relevância clínica deste deslocamento é desconhecida.

topiramato: administração concomitante de ácido valpróico e topiramato foi associada a hiperamonemia, com ou sem encefalopatia (ver “**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Desordens do ciclo da ureia, Hiperamonemia e encefalopatia associadas ao uso concomitante de topiramato e Hiperamonemia**”). A administração concomitante de topiramato com ácido valpróico também foi associada com hipotermia em pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com início relatado de hipotermia (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hipotermia e Hiperamonemia**”).

varfarina: em um estudo, o valproato aumentou a fração não ligada de varfarina. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes de coagulação deverão ser realizados se o tratamento com ácido valpróico for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.

zidovudina: em 6 pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu após a administração de valproato; a meia-vida da zidovudina não foi afetada.

quetiapina: a co-administração de valproato e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia (redução no número de neutrófilos no sangue) ou leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue).

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

paracetamol: o valproato não exerceu nenhum efeito sobre os parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando foi administrado concomitantemente em pacientes epilépticos.

clozapina: em pacientes psicóticos não foram observadas interações quando as duas drogas foram administradas concomitantemente.

lítio: a co-administração de valproato e carbonato de lítio não apresentou efeitos na farmacocinética em estado de equilíbrio do lítio.

lorazepam: a administração concomitante de valproato e lorazepam foi seguida de uma diminuição na depuração plasmática de lorazepam.

olanzapina: a administração de dose única de olanzapina com divalproato de sódio em comprimidos revestidos de liberação prolongada ER não afetou a $C_{\text{máx}}$ ou meia-vida de eliminação de olanzapina.

Entretanto, a ASC de olanzapina apresentou-se 35% menor na presença de divalproato de sódio em comprimidos revestidos de liberação prolongada. A relevância clínica destas observações é desconhecida.

contraceptivos orais esteroidais: a administração de dose única por dois meses de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) para seis mulheres em terapia com valproato (200 mg duas vezes ao dia) por dois meses não revelou qualquer interação farmacocinética.

Não ingerir EPILENIL® com bebidas alcoólicas.

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

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

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

Conservar EPILENIL® (valproato de sódio) 500 mg comprimidos revestidos em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características do medicamento

EPILENIL® é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos amarelos elíptico, biconvexo e liso.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os comprimidos deverão ser engolidos inteiros, sem mastigar, para evitar irritação local da boca e garganta.

As doses mínima e máxima de valproato que podem ser administradas com segurança ao paciente são, respectivamente, 10-15 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia. Seu médico dará a orientação necessária para o seu tratamento.

Epilepsia

A dose inicial recomendada é de 10-15 mg/kg/dia (única exceção nas crises de ausência simples e complexas – 15mg/kg/dia) , devendo ser aumentada, pelo médico, de 5 a 10 mg/kg/semana até a obtenção da resposta clínica desejada, não ultrapassando a dose de 60 mg/kg/dia, administrados em doses diárias divididas (2 a 3 vezes ao dia) para alguns pacientes. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia (não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses superiores a essa).

Em caso de uso concomitante de medicamentos antiepilepticos (tanto durante conversão para monoterapia quanto durante tratamento adjuvante), as dosagens desses podem ser reduzidas pelo médico em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada no começo do tratamento com divalproato de sódio ou atrasada por uma a duas semanas em casos em que existe a preocupação de ocorrência de crises com a redução. A velocidade e duração desta redução do medicamento antiepileptico concomitante pode ser muito variável e os pacientes devem ser monitorados rigorosamente durante este período com relação a aumento da frequência das convulsões. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma dividida. Como o valproato pode interagir com estas ou com outros medicamentos anticonvulsivantes coadministrados, recomenda-se a realização de determinações periódicas da concentração plasmática destes medicamentos durante a fase inicial do tratamento. Não foi estabelecida uma boa correlação entre dose diária, concentração sérica e efeito terapêutico; no entanto, concentrações séricas terapêuticas de valproato para a maioria dos pacientes com epilepsia tem variado entre 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações maiores ou menores. Seu médico dará a orientação necessária para o seu tratamento.

Interrupção do tratamento: Os anticonvulsivantes não devem ser descontinuados abruptamente nos pacientes para os quais estes fármacos são administrados para prevenir convulsões tipo grande mal, pois há grande possibilidade de precipitar um estado de mal epiléptico, com subsequente má oxigenação cerebral e risco de morte. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser prejudicial ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

Medicamentos antiepilepticos não deverão ser descontinuados abruptamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para prevenir crises mais graves, devido à alta possibilidade de desenvolvimento de estado epiléptico com falta de oxigênio e risco à vida.

Recomendações gerais de dosagem

Pacientes idosos: em pacientes idosos a dose deve ser aumentada mais lentamente e com monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções da dose ou interrupção do tratamento com EPILENIL® devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva e ingestão de alimento ou líquidos diminuídos. A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica.

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

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e redução do número de plaquetas no sangue) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de redução do número de plaquetas no sangue parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato maior ou igual a 110 mcg/mL (mulheres) e 135 mcg/mL (homens). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Trombocitopenia**”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Se você esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Entretanto, se estiver próximo do horário de tomar a próxima dose do medicamento, pule a dose esquecida.

Não tome duas cápsulas de uma única vez para compensar a dose esquecida.

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

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

Informar ao médico se durante o tratamento você sentir efeitos desagradáveis.

Epilepsia

Os dados descritos a seguir foram obtidos com a administração de comprimidos de divalproato de sódio. Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilepticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao valproato de sódio somente ou à combinação de medicamentos.

A seguir são apresentadas as reações adversas relatadas por 5% ou mais dos pacientes, com incidência maior que no grupo placebo, tratados com valproato como terapia adjuvante:

Gerais: dor de cabeça, fraqueza e febre.

Gastrointestinais: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, perda do apetite, indigestão e prisão de ventre.

Neurológicas/Psiquiátricas: sonolência, tremor, vertigem, visão dupla, olho vago/visão embaçada, dificuldade para caminhar, por problema de coordenação motora, movimento rápido e involuntário do globo ocular, labilidade emocional, alteração do pensamento e perda da memória.

Respiratórias: síndrome gripal, infecção, bronquite, e rinite.

Outros: perda de cabelo e perda de peso.

Os dados descritos a seguir são referentes aos eventos adversos que requerem tratamento emergencial reportados por 5% ou mais dos pacientes que ingeriram altas doses de divalproato de sódio e para aqueles eventos adversos que ocorreram em maior proporção no grupo de baixa dose, em um estudo controlado de divalproato de sódio como monoterapia para crises parciais complexas:

Gerais: fraqueza.

Gastrointestinais: náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, perda do apetite e indigestão.

Hematológicas: redução do número de plaquetas e mancha roxa.

Metabólicas/Nutricionais: ganho de peso e inchaço nos pés, pernas, abdome e braços.

Neurológicas/Psiquiátricas: tremor, sonolência, tontura, insônia, nervosismo, perda de memória, movimento rápido e involuntário do globo ocular e depressão.

Respiratórias: infecção, inflamação da faringe e falta de ar.

Dermatológicas: perda de cabelo.

Sensoriais: ambliopia/visão embaraçado e tinito.

Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilepticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao valproato de sódio somente ou à combinação de medicamentos. Dor de cabeça foi o único evento adverso que ocorreu em 5% ou mais dos pacientes no grupo tratado com dose elevada e com incidência igual ou maior do que no grupo de dose baixa.

Os seguintes eventos adversos foram reportados por mais de 1% mas menos que 5% dos 358 pacientes tratados com divalproato de sódio nos estudos controlados para crises parciais complexas:

Gerais: dor nas costas, dor no peito e mal estar.

Cardiovasculares: aumento da frequência cardíaca, pressão alta e palpitação.

Gastrointestinais: aumento do apetite, flatulência, vômito com sangue, arroto, inflamação do pâncreas e infecção na gengiva e dente.

Hematológicas: manchas vermelhas não salientes da pele.

Metabólicas/Nutricionais: enzimas AST e ALT aumentadas.

Musculoesqueléticas: dor muscular, contração muscular, dor nas articulações, cãibra na perna e fraqueza muscular.

Neurológicas/Psiquiátricas: ansiedade, confusão, alteração na fala, alteração na marcha, sensações cutâneas sem estimulação, aumento na rigidez muscular, incoordenação, alteração nos sonhos e transtorno de personalidade.

Respiratórias: sinusite, tosse aumentada, pneumonia e sangramento nasal.

Dermatológicas: vermelhidão da pele, coceira e pele seca.

Sensoriais: alteração no paladar, na visão e audição, surdez e mediador de ouvido.

Urogenitais: incontinência urinária, inflamação dos tecidos da vagina, cólica menstrual, ausência de menstruação e aumento do volume urinário.

Outras populações de pacientes

Os eventos adversos que foram relatados com todas as formas de dosagem de valproato no tratamento de epilepsia nos estudos clínicos, relatos espontâneos e outras fontes são listados a seguir.

Gastrointestinais: os efeitos colaterais mais frequentemente relatados no início da terapia são náuseas, vômito e indigestão. São efeitos geralmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarreia, dor abdominal e prisão de ventre e problemas na gengiva (principalmente, o aumento da gengiva) foram relatadas. Tanto anorexia com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de peso foram relatados. A administração de comprimidos revestidos de divalproato de sódio, de liberação entérica, pode resultar na redução dos efeitos adversos gastrointestinais.

Neurológicas: foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento apenas com valproato de sódio; porém, esses são mais frequentes em pacientes recebendo terapias combinadas. A sedação geralmente diminui com a redução de outros medicamentos antiepilepticos administrados concomitantemente. Tremores (podem ser dose-relacionados), alucinações, falta de coordenação dos movimentos, dor de cabeça, movimento rápido e involuntário do globo ocular, visão dupla, movimentos espasmódicos involuntários, visão prejudicada por pontos pretos ou brilhantes no campo de visão, dificuldade na articulação das palavras, tontura, confusão, diminuição ou ausência de sensibilidade em determinada região do organismo, incoordenação motora, comprometimento da memória, desordem cognitiva e parkinsonismo foram relatados com o uso do valproato. Raros casos de coma ocorreram em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital. Em raros casos alterações das funções do cérebro decorrentes da má função do fígado, com ou sem febre desenvolveu-se logo após a introdução da monoterapia com valproato, sem evidência de disfunção do fígado ou níveis plasmáticos altos inadequados. Embora a recuperação tenha sido descrita após a suspensão do medicamento, houve casos fatais em pacientes com alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue, particularmente em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia subjacente (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Distúrbios do Ciclo da Ureia e Hiperamonemia e Encefalopatia associada ao uso concomitante de topiramato e Hiperamonemia**”).

A exposição intrauterina ao valproato foi associada à atrofia cerebral com variados níveis/manifestações do comprometimento neurológico, incluindo retardo do desenvolvimento e prejuízo psicomotor (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

Dermatológicas: perda temporária de cabelos, problemas relacionados aos cabelos (como alterações de cor, anormalidades na textura e no crescimento dos cabelos), erupções cutâneas, fotossensibilidade, coceira generalizada, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Casos raros de necrólise epidérmica tóxica foram relatados incluindo um caso fatal num lactente de seis meses de idade recebendo valproato e vários outros medicamentos concomitantes. Um caso adicional de necrólise epidérmica tóxica resultante em óbito foi relatado num paciente com 35 anos de idade com AIDS, recebendo vários medicamentos concomitantes e com histórico de múltiplas reações cutâneas a medicamentos. Reações de pele graves foram reportadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações Medicamentosas - Lamotrigina**”).

Psiquiátricas: observaram-se casos de instabilidade afetiva, depressão, estado mental anormal, agressividade, hostilidade, hiperatividade e deterioração do comportamento.

Musculoesqueléticas: fraqueza - relatos de diminuição de massa óssea, levando potencialmente a osteoporose (diminuição da massa óssea) e osteopenia (diminuição da densidade óssea), durante tratamento por longo período com medicações anticonvulsivantes, incluindo o valproato. Alguns estudos indicaram que o suplemento de cálcio e vitamina D pode ser benéfico à pacientes crônicos em terapia com valproato.

Hematológicas: redução do número de plaquetas e inibição da fase secundária da agregação plaquetária podem ser refletidos em alteração do tempo de sangramento, pequeno ponto vermelho no corpo, hematomas, sangramento do nariz ou hemorragia abundante (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Geral e Interações Medicamentosas - Varfarina**”). Aumento no número dos linfócitos relativo, aumento do tamanho das hemácias, distúrbio na coagulação do sangue, diminuição de glóbulos brancos do sangue, aumento da concentração de eosinófilos no sangue, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, supressão da medula óssea, diminuição das células do sangue, anemia aplásica, agranulocitose e deficiência de enzimas no organismo intermitente foram notadas.

Hepáticas: são frequentes pequenas elevações das enzimas transaminases (AST e ALT) 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 do fígado. Tais resultados podem refletir hepatotoxicidade potencialmente grave (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hepatotoxicidade**”).

Endócrinas: menstruação irregular, ausência de menstruação, aumento das mamas, secreção abundante de leite, tumefação da glândula parótida.

Hiperandrogenismo (crescimento exagerado de pêlos, acentuação dos caracteres sexuais masculinos, acne, padrão masculino de calvície, e/ou aumento no nível de andrógenos).

Testes anormais da função da tireoide, incluindo hipotireoidismo (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Geral**”). Existem relatos espontâneos de ovário policístico. A relação causa e efeito ainda não foi estabelecida.

Pancreáticas: foi relatada inflamação do pâncreas aguda em pacientes recebendo valproato, incluindo raros casos fatais (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Pancreatite**”).

Metabólicas: aumento da amônia no sangue (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Hiperamonemia**”), transtorno dos sais presentes no sangue e secreção inapropriada de hormônio antidiurético. Existem raros relatos de síndrome de Fanconi ocorrendo principalmente em crianças. Elevada concentração plasmática de glicina foi associada à fatalidade em um paciente com elevação da concentração de glicina no sangue não cetótica preexistente. Diminuição das concentrações de carnitina também foi observada, embora a relevância clínica desse achado seja desconhecida.

Sensoriais: perda da audição, irreversível ou reversível, foi relatada; no entanto, a relação causa e efeito não foi determinada. Dor no ouvido também foi relatada.

Urogenitais: incontinência urinária, insuficiência renal, nefrite tubulo-intersticial e infecção do trato urinário.

Neoplásicas benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos): Síndrome mielodisplásica(grupo de doenças do sangue).

Respiratórias, torácicas e mediastinais: acumulação excessiva de fluido na cavidade pleural.

Outras: reações alérgicas, reação alérgica grave, inchaço de extremidades, lupus eritematoso, lesão do tecido muscular, deficiência de biotina/biotinidase, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, dor do ouvido, diminuição da frequencia cardíaca, vasculite cutânea, febre e temperatura corporal baixa.

Mania

Apesar da segurança e eficácia do valproato de sódio não terem sido avaliadas no tratamento de episódios maníacos associados com distúrbio bipolar, os seguintes eventos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos:

Gerais: calafrios, dor na nuca e rigidez do pescoço.

Cardiovasculares: pressão baixa, hipotensão postural e dilatação dos vasos sanguíneos.

Gastrointestinais: incontinência fecal, infecção que atinge o sistema gastrointestinal e inflamação na língua.

Musculoesqueléticas: artrose.

Neurológicas: agitação, pertubações psicomotoras, lentificação de movimentos involuntários, reflexo aumentado, movimentos repetitivos involuntários e vertigem.

Dermatológicas: aparecimento de furúnculos, reações alérgicas na pele e hiperatividade das glândulas sebáceas resultando em aumento de sebo.

Sensoriais: conjuntivite, olho ressecado e dor ocular.

Urogenitais: dificuldade para urinar.

Enxaqueca

Apesar da segurança e eficácia do ácido valpróico não terem sido avaliadas na profilaxia de enxaqueca, os seguintes eventos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos:

Gerais: edema facial.

Gastrointestinais: boca seca e inflamação da boca ou gengiva.

Urogenitais: inflamação da bexiga, metrorragia e hemorragia vaginal.

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

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

Não tomar doses superiores às recomendadas pelo médico ou pela bula. Doses muito altas podem causar distúrbio de consciência podendo chegar ao coma. Doses de valproato acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio do coração, pressão baixa e colapso/choque circulatório e coma profundo. Nesses casos, a pessoa deverá ser encaminhada imediatamente para cuidados médicos.

Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes tem se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/mL. Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada a proteína é alta e hemodiálise ou hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o sistema nervoso central. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato, deve ser usada com cautela.

A presença de teor de sódio nas formulações de EPILENIL® podem resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

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

DIZERES LEGAIS

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

Registro MS – 1.0974.0046

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior - CRF-SP nº 5143

Fabricado por
BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.
Rua Solange Aparecida Montan, 49
Jandira SP 06610-015
CNPJ 49.475.833/0014-12
Indústria Brasileira

Registrado por
BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda
Av. Paulo Ayres, 280
Taboão da Serra SP 06767-220
SAC 0800 724 6522
CNPJ 49.475.833/0001-06
Indústria Brasileira



Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/08/2014	--	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Dizeres Legais.	VP/ VPS	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev
07/08/2014	0645143/14-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	As bulas de Epilenil apresentam alterações de acordo com os itens: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Interações medicamentosas. 8. Quais os males que este medicamento pode causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Dizeres Legais.	VP	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev
10/10/2013	0853297/13-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Versão inicial	VP/VPS	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev