

TORVAL[®] CR

valproato de sódio + ácido valproico

Comprimidos revestidos de liberação prolongada – 300
mg

Comprimidos revestidos de liberação prolongada – 500
mg

Indrad

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009**

TORVAL® CR
valproato de sódio + ácido valproico

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**TORVAL® CR**
valproato de sódio + ácido valproico**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de liberação prolongada 300 mg: embalagens com 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos de liberação prolongada 500 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de TORVAL® CR 300 mg contém:
valproato de sódio 199,80 mg
ácido valproico 87,0 mg
Excipientes: dióxido de silício (coloidal), hipromelose, etilcelulose, sílica hidratada, sacarina sódica, glicerol, dióxido de titânio, eudragit E100, eudragit NE 30D, macrogol e talco.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de TORVAL® CR 500 mg contém:
valproato de sódio 333,00 mg
ácido valproico 145,0 mg
Excipientes: dióxido de silício (coloidal), hipromelose, etilcelulose, sílica hidratada, sacarina sódica, glicerol, dióxido de titânio, eudragit E100, eudragit NE 30D, macrogol e talco.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do valproato na redução da incidência de epilepsias parciais complexas que ocorrem individualmente ou em associação com outros tipos de epilepsias foi estabelecido em 2 estudos clínicos controlados.

Em um estudo, multicêntrico, placebo-controlado empregando o desenho de terapia combinada em 144 pacientes, os quais continuavam a sofrer 8 ou mais crises parciais complexas por 8 semanas durante a monoterapia de 8 semanas de carbamazepina ou fenitoína, em doses suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas dentro da “faixa terapêutica”, foram randomizados para receber, em adição ao seu tratamento anticonvulsivante original, valproato ou placebo. Os pacientes randomizados foram acompanhados por 16 semanas. Segue a tabela com os achados:

Incidência mediana do estudo de terapia combinada para epilepsia parcial complexa por 8 semanas

Tratamento combinado	No. de pacientes	Incidência basal	Incidência experimental
Valproato	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5

* a redução a partir do limite basal foi estatisticamente maior para valproato do que para o placebo a $p \leq 0,05$.

O segundo estudo avaliou a capacidade do valproato em reduzir a incidência de epilepsia parcial complexa quando administrado isoladamente. O estudo comparou a incidência de epilepsia parcial complexa dentre os pacientes randomizados para os braços de tratamento de alta ou baixa dosagem. Os pacientes foram considerados qualificados para participarem da fase comparativa randomizada do estudo apenas se: 1) continuarem a ter 2 ou mais crises epiléticas parciais complexas por 4 semanas durante um período longo de 8-12 semanas de monoterapia com doses adequadas de anticonvulsivante (ou seja, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou primidona) e 2) passarem por uma transição satisfatória, após 2 semanas de intervalo, para o valproato. Pacientes que participaram desta fase do estudo foram levados a sua dose alvo e descontinuaram gradualmente seu anticonvulsivante concomitante que se prosseguiu por um período de 22 semanas. Entretanto, menos de 50% dos pacientes randomizados completaram o estudo. Os pacientes que converteram seu tratamento para a monoterapia com valproato, tiveram a concentração total média de valproato durante a monoterapia de 71 e 123 mcg/ mL nos grupos de baixa-dose e de alta-dose, respectivamente.

A tabela a seguir apresenta os achados de todos os pacientes randomizados que tiveram no mínimo uma avaliação pós-randomização.

Incidência mediana do Estudo de monoterapia de epilepsia parcial complexa por 8 semanas

Tratamento	No. de pacientes	Incidência basal	Incidência experimental
Alta dose de valproato	131	13,2	10,7*
Baixa dose de valproato	134	14,2	13,8

* a redução a partir do limite basal foi estatisticamente maior para a maior dose de valproato do que para a menor dose de valproato a $p \leq 0,05$.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica:

Valproato de sódio e ácido valproico são anticonvulsivos.

O modo mais provável de ação do valproato de sódio é a potencialização da ação inibitória de ácido gama aminobutírico (GABA) através de uma ação sobre o aumento da síntese ou metabolismo de GABA.

Em certos estudos *in vitro* foi relatado que o valproato de sódio poderia estimular a replicação de HIV, mas estudos em células sanguíneas periféricas mononucleadas de pacientes infectados com HIV mostram que o valproato de sódio não possui um efeito mitogênico na indução da replicação de HIV. Na realidade, o efeito do valproato de sódio sobre a replicação de HIV *ex vivo* é muito variável, moderado em quantidade, aparentemente não relacionado à dose e não foi documentado no homem.

Farmacocinética:

Relatos normalmente mostram que a meia-vida do valproato de sódio é entre 8 e 20 horas. Esse período é normalmente menor em crianças.

Em pacientes com grave insuficiência renal, pode ser necessário alterar a dosagem conforme os níveis plasmáticos de ácido valproico livre.

A faixa de eficácia terapêutica relatada para o nível plasmático de ácido valproico é de 40-100 mg/litro (278-694 micromol/litro). Essa faixa relatada pode depender do momento de amostragem e da presença de medicamentos concomitantes. O percentual do fármaco livre (não-ligado) é geralmente entre 6 e 15% do nível plasmático total. Um maior número de efeitos adversos pode ocorrer com níveis plasmáticos acima da faixa de eficácia terapêutica.

Os efeitos farmacológicos (ou terapêuticos) de TORVAL® CR podem não ser claramente correlacionados aos níveis plasmáticos de ácido valproico totais ou livres (não-ligado).

A formulação de TORVAL® CR é de efeito prolongado e em estudos farmacocinéticos apresenta menor flutuação na concentração plasmática em comparação com outras formulações já existentes de liberação convencional ou modificada de valproato de sódio.

Em casos onde se considera necessária a verificação de níveis plasmáticos, a farmacocinética de TORVAL® CR torna a doseamento dos níveis plasmáticos menos dependente do momento de amostragem.

Dados pré-clínicos de segurança

Não há dados pré-clínicos relevantes para o prescritor que sejam adicionais aos já mencionados em outras sessões desta bula.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TORVAL® CR é contraindicado no caso de doença hepática ativa, histórico pessoal ou familiar de disfunção hepática grave, especialmente relacionada a drogas, hipersensibilidade ao valproato de sódio e porfiria.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Na maioria dos casos, tal dano hepático ocorreu nos primeiros 6 meses de tratamento, sendo o período de máximo risco entre 2ª e 12ª semana. - *Sinais sugestivos:* sintomas clínicos são essenciais para o diagnóstico precoce. Em particular as condições a seguir, que podem anteceder a icterícia, devem ser consideradas, especialmente para pacientes em risco: - Sintomas não-específicos, em geral de início súbito, tais como astenia, mal estar, anorexia, letargia, edemas e

sonolência, algumas vezes associados ao vômito recorrente e à dor abdominal. - Em pacientes com epilepsia pode ocorrer recorrência de convulsões.

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

Os pacientes (ou suas famílias, no caso de crianças) devem ser instruídos a relatar imediatamente esses sinais ao médico. Uma investigação incluindo exame clínico e a avaliação biológica da função hepática deve ser realizada imediatamente. – *Deteção*: a função hepática deve ser avaliada antes do tratamento e monitorada periodicamente durante os primeiros 6 meses do tratamento, especialmente em pacientes de maior risco e naqueles com histórico de doenças hepáticas.

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

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

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

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

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

Hematológicas: exames de sangue (contagem celular, incluindo contagem de plaquetas, tempo de sangramento e testes de coagulação) são recomendados antes do início do tratamento ou antes de cirurgia em casos de hematoma ou sangramento espontâneos (vide item REAÇÕES ADVERSAS).

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, pode ser necessária a diminuição da dose. Como o monitoramento de concentrações plasmáticas pode levar a uma conclusão equivocada, a dosagem deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico (vide item POSOLOGIA E MODO DE USAR e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Lúpus eritematoso sistêmico: embora distúrbios imunológicos tenham sido observados apenas raramente durante o uso da combinação valproato de sódio/ ácido valproico, o benefício potencial do medicamento deve ser avaliado contra o risco potencial em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (vide item REAÇÕES ADVERSAS).

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

Ganho de peso: TORVAL[®] CR causa comumente ganho de peso, que pode ser acentuado e progressivo. Os pacientes devem ser alertados quanto ao risco de ganho de peso no início do tratamento e estratégias apropriadas devem ser adotadas para minimizar esse efeito (vide item REAÇÕES ADVERSAS).

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e utilizar equipamentos

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

Os pacientes devem ser alertados quanto ao risco de sonolência transitória, especialmente em casos de politerapia anticonvulsiva ou quando associado com benzodiazepinas (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Gravidez: mulheres em idade fértil não devem ser tratadas com TORVAL[®] CR sem aconselhamento neurológico especializado.

Mulheres tomando TORVAL[®] CR e que engravidarem devem receber aconselhamento neurológico especializado e os benefícios do uso de TORVAL[®] CR devem ser avaliados contra os riscos.

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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

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

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

- *Risco associado à epilepsia e antiepilépticos*

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

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

- *Risco associado ao valproato*

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

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

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

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

Foi demonstrado que a suplementação com folato antes da gravidez reduz a incidência de defeitos do tubo neural em crianças nascidas de mulheres de alto risco. Apesar de não haver evidência direta de tais efeitos em mulheres tratadas com medicamentos antiepiléticos, elas devem ser aconselhadas a iniciar a suplementação com ácido fólico (5mg) tão logo seja interrompida a contracepção.

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

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

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

- Risco em neonatos

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

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

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

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

Após os 3 anos de idade, a incidência de ocorrência é significativamente reduzida e reduz progressivamente com a idade.

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

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de TORVAL® CR em outros medicamentos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Efeitos de outros medicamentos em TORVAL® CR

Antiepiléticos com efeitos de indução enzimática (incluindo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) diminuem a concentração plasmática de ácido valproico. As dosagens devem ser ajustadas conforme os níveis sanguíneos em caso de terapia combinada.

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

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

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

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

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

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

Outras Interações

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.

TORVAL[®] CR 300 mg: comprimido revestido, de coloração branca, redondo e biconvexo.

TORVAL[®] CR 500 mg: comprimido revestido, de coloração branca, de formato oblongo e sulcado.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de TORVAL[®] CR devem ser administrados oralmente.

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

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

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

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

Dosagem

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

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

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

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

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

Pacientes com insuficiência hepática: os salicilatos não devem ser utilizados concomitantemente com TORVAL[®] CR, pois se utilizam a mesma via metabólica (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática resultando em fatalidades, ocorreu em pacientes cujo tratamento incluía ácido valproico (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Os salicilatos não devem ser usados em crianças com menos de 16 anos de idade (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Além disso, o uso concomitante de TORVAL[®] CR em crianças com menos de 3 anos de idade pode aumentar o risco de toxicidade hepática (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

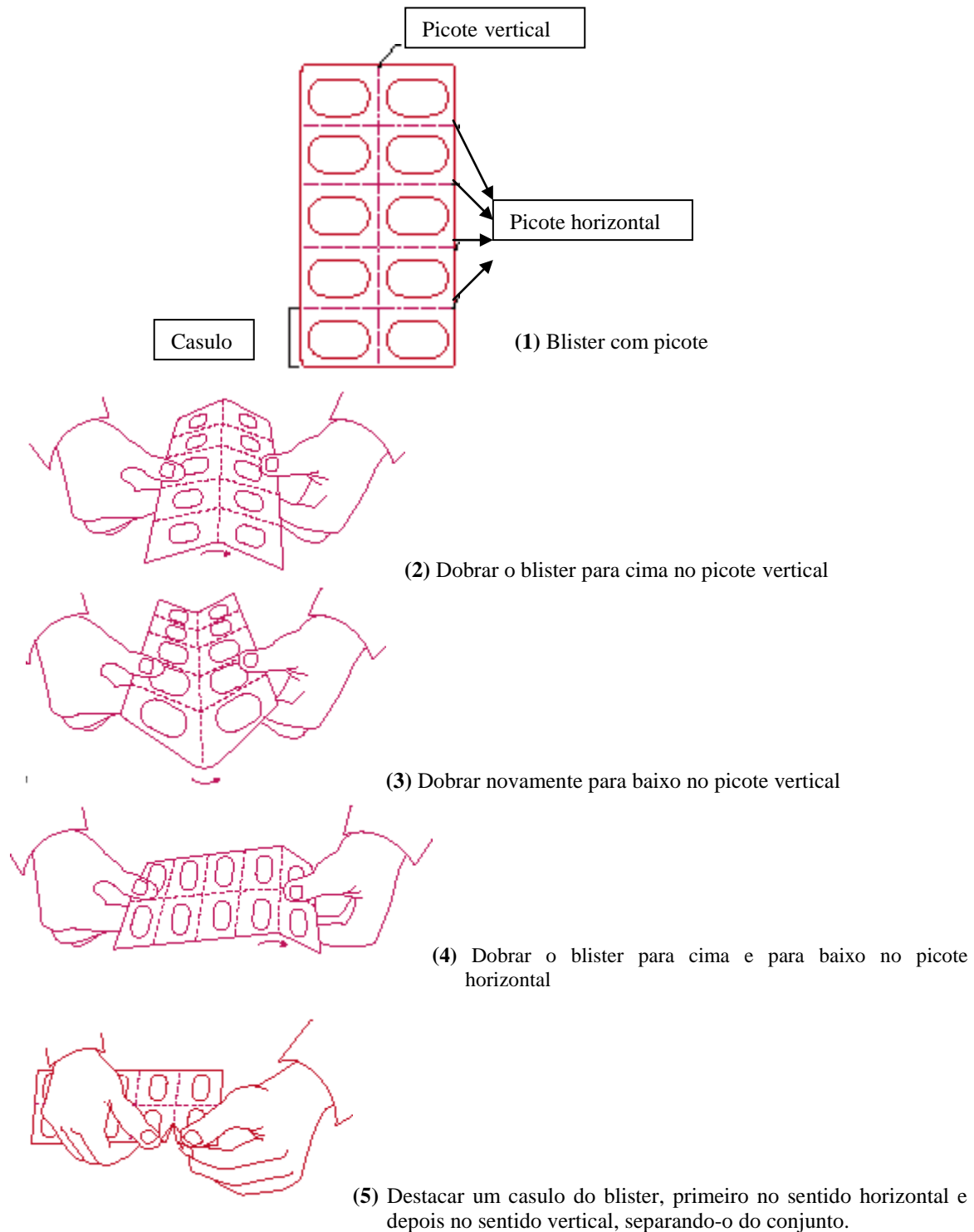
Tratamento Combinado

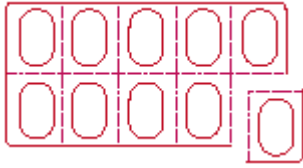
Ao iniciar TORVAL[®] CR em pacientes que estão sendo tratados com outros anticonvulsivantes, estes devem ser reduzidos lentamente; o tratamento com TORVAL[®] CR deve iniciar-se gradualmente, com a dose alvo sendo alcançada após cerca de 2 semanas. Em alguns casos pode ser necessário aumentar a dose entre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

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

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

Instruções de manuseio e abertura do blister





(6) Casulo separado do blister.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios familiar/genético e congênito: (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez e Lactação).

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

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

Foram relatados casos muito raros de pancreatite, por vezes letal (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Distúrbios do sistema nervoso: sedação foi ocasionalmente relatada, em geral quando em combinação com outros anticonvulsivos. Na monoterapia a sedação ocorreu no início do tratamento ou em raras ocasiões e geralmente é transitório. Foram relatados casos raros de letargia e confusão, ocasionalmente progredindo ao estupor e algumas vezes associados a alucinações ou convulsões. Encefalopatia e coma foram observados apenas muito raramente. Esses casos foram muitas vezes associados a uma dose inicial muito alta ou a um aumento muito rápido da dose, ou ainda ao uso concomitante de outros anticonvulsivantes, especialmente o fenobarbital. Em geral foram reversíveis com a interrupção do tratamento ou redução da dosagem.

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

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

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

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

Reduções isoladas de fibrinogênio ou aumentos reversíveis de tempo de sangramento foram relatadas, em geral sem sinais clínicos associados e especialmente com doses altas (TORVAL[®]

CR tem um efeito inibitório sobre a segunda fase da agregação de plaquetas). Contusões ou sangramentos espontâneos são indicações de que o uso do medicamento deve ser suspenso até que se realizem maiores investigações.

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

Perda capilar transitória, que pode algumas vezes ser relacionada à dosagem, foi relatada com frequência. O cabelo torna a crescer normalmente em seis meses, ainda que possa se tornar mais enrolado que anteriormente. Hirsutismo e acne foram relatados apenas muito raramente.

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

Distúrbios vasculares: a ocorrência de vasculite foi relatada ocasionalmente.

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

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

Casos muito raros de enurese foram relatados.

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

Distúrbios gerais: casos muito raros de edemas periféricos não-graves foram relatados. Também pode ocorrer aumento de peso. Como o aumento de peso é um fator de risco para a síndrome de ovário policístico, deve ser cuidadosamente monitorado (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

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

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

Hemodiálise e hemoperfusão já foram usadas com sucesso.

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0018

Farmacêutica Responsável: Dra. Cintia M. Ito Sakaguti- CRF-SP nº 31.875

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Indrad - Índia

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

Esta bula foi aprovada em 10/09/2014.

SAC: 0800.7708818



BU-02

Baddi

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009**

TORVAL® CR
valproato de sódio + ácido valproico

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**TORVAL® CR**
valproato de sódio + ácido valproico**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de liberação prolongada 300 mg: embalagens com 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos de liberação prolongada 500 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de TORVAL® CR 300 mg contém:
valproato de sódio 199,80 mg
ácido valproico 87,0 mg
Excipientes: dióxido de silício (coloidal), hipromelose, etilcelulose, sílica hidratada, sacarina sódica, glicerol, dióxido de titânio, eudragit E100, eudragit NE 30D, macrogol e talco.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de TORVAL® CR 500 mg contém:
valproato de sódio 333,00 mg
ácido valproico 145,0 mg
Excipientes: dióxido de silício (coloidal), hipromelose, etilcelulose, sílica hidratada, sacarina sódica, glicerol, dióxido de titânio, eudragit E100, eudragit NE 30D, macrogol e talco.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do valproato na redução da incidência de epilepsias parciais complexas que ocorrem individualmente ou em associação com outros tipos de epilepsias foi estabelecido em 2 estudos clínicos controlados.

Em um estudo, multicêntrico, placebo-controlado empregando o desenho de terapia combinada em 144 pacientes, os quais continuavam a sofrer 8 ou mais crises parciais complexas por 8 semanas durante a monoterapia de 8 semanas de carbamazepina ou fenitoína, em doses suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas dentro da “faixa terapêutica”, foram randomizados para receber, em adição ao seu tratamento anticonvulsivante original, valproato ou placebo. Os pacientes randomizados foram acompanhados por 16 semanas. Segue a tabela com os achados:

Incidência mediana do estudo de terapia combinada para epilepsia parcial complexa por 8 semanas

Tratamento combinado	No. de pacientes	Incidência basal	Incidência experimental
Valproato	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5

* a redução a partir do limite basal foi estatisticamente maior para valproato do que para o placebo a $p \leq 0,05$.

O segundo estudo avaliou a capacidade do valproato em reduzir a incidência de epilepsia parcial complexa quando administrado isoladamente. O estudo comparou a incidência de epilepsia parcial complexa dentre os pacientes randomizados para os braços de tratamento de alta ou baixa dosagem. Os pacientes foram considerados qualificados para participarem da fase comparativa randomizada do estudo apenas se: 1) continuarem a ter 2 ou mais crises epiléticas parciais complexas por 4 semanas durante um período longo de 8-12 semanas de monoterapia com doses adequadas de anticonvulsivante (ou seja, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou primidona) e 2) passarem por uma transição satisfatória, após 2 semanas de intervalo, para o valproato. Pacientes que participaram desta fase do estudo foram levados a sua dose alvo e descontinuaram gradualmente seu anticonvulsivante concomitante que se prosseguiu por um período de 22 semanas. Entretanto, menos de 50% dos pacientes randomizados completaram o estudo. Os pacientes que converteram seu tratamento para a monoterapia com valproato, tiveram a concentração total média de valproato durante a monoterapia de 71 e 123 mcg/ mL nos grupos de baixa-dose e de alta-dose, respectivamente.

A tabela a seguir apresenta os achados de todos os pacientes randomizados que tiveram no mínimo uma avaliação pós-randomização.

Incidência mediana do Estudo de monoterapia de epilepsia parcial complexa por 8 semanas

Tratamento	No. de pacientes	Incidência basal	Incidência experimental
Alta dose de valproato	131	13,2	10,7*
Baixa dose de valproato	134	14,2	13,8

* a redução a partir do limite basal foi estatisticamente maior para a maior dose de valproato do que para a menor dose de valproato a $p \leq 0,05$.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica:

Valproato de sódio e ácido valproico são anticonvulsivos.

O modo mais provável de ação do valproato de sódio é a potencialização da ação inibitória de ácido gama aminobutírico (GABA) através de uma ação sobre o aumento da síntese ou metabolismo de GABA.

Em certos estudos *in vitro* foi relatado que o valproato de sódio poderia estimular a replicação de HIV, mas estudos em células sanguíneas periféricas mononucleadas de pacientes infectados com HIV mostram que o valproato de sódio não possui um efeito mitogênico na indução da replicação de HIV. Na realidade, o efeito do valproato de sódio sobre a replicação de HIV *ex vivo* é muito variável, moderado em quantidade, aparentemente não relacionado à dose e não foi documentado no homem.

Farmacocinética:

Relatos normalmente mostram que a meia-vida do valproato de sódio é entre 8 e 20 horas. Esse período é normalmente menor em crianças.

Em pacientes com grave insuficiência renal, pode ser necessário alterar a dosagem conforme os níveis plasmáticos de ácido valproico livre.

A faixa de eficácia terapêutica relatada para o nível plasmático de ácido valproico é de 40-100 mg/litro (278-694 micromol/litro). Essa faixa relatada pode depender do momento de amostragem e da presença de medicamentos concomitantes. O percentual do fármaco livre (não-ligado) é geralmente entre 6 e 15% do nível plasmático total. Um maior número de efeitos adversos pode ocorrer com níveis plasmáticos acima da faixa de eficácia terapêutica.

Os efeitos farmacológicos (ou terapêuticos) de TORVAL[®] CR podem não ser claramente correlacionados aos níveis plasmáticos de ácido valproico totais ou livres (não-ligado).

A formulação de TORVAL[®] CR é de efeito prolongado e em estudos farmacocinéticos apresenta menor flutuação na concentração plasmática em comparação com outras formulações já existentes de liberação convencional ou modificada de valproato de sódio.

Em casos onde se considera necessária a verificação de níveis plasmáticos, a farmacocinética de TORVAL[®] CR torna a doseamento dos níveis plasmáticos menos dependente do momento de amostragem.

Dados pré-clínicos de segurança

Não há dados pré-clínicos relevantes para o prescritor que sejam adicionais aos já mencionados em outras sessões desta bula.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TORVAL[®] CR é contraindicado no caso de doença hepática ativa, histórico pessoal ou familiar de disfunção hepática grave, especialmente relacionada a drogas, hipersensibilidade ao valproato de sódio e porfiria.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Na maioria dos casos, tal dano hepático ocorreu nos primeiros 6 meses de tratamento, sendo o período de máximo risco entre 2^a e 12^a semana. - *Sinais sugestivos:* sintomas clínicos são essenciais para o diagnóstico precoce. Em particular as condições a seguir, que podem anteceder a icterícia, devem ser consideradas, especialmente para pacientes em risco: - Sintomas não-específicos, em geral de início súbito, tais como astenia, mal estar, anorexia, letargia, edemas e

sonolência, algumas vezes associados ao vômito recorrente e à dor abdominal. - Em pacientes com epilepsia pode ocorrer recorrência de convulsões.

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

Os pacientes (ou suas famílias, no caso de crianças) devem ser instruídos a relatar imediatamente esses sinais ao médico. Uma investigação incluindo exame clínico e a avaliação biológica da função hepática deve ser realizada imediatamente. – *Deteção*: a função hepática deve ser avaliada antes do tratamento e monitorada periodicamente durante os primeiros 6 meses do tratamento, especialmente em pacientes de maior risco e naqueles com histórico de doenças hepáticas.

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

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

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

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

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

Hematológicas: exames de sangue (contagem celular, incluindo contagem de plaquetas, tempo de sangramento e testes de coagulação) são recomendados antes do início do tratamento ou antes de cirurgia em casos de hematoma ou sangramento espontâneos (vide item REAÇÕES ADVERSAS).

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, pode ser necessária a diminuição da dose. Como o monitoramento de concentrações plasmáticas pode levar a uma conclusão equivocada, a dosagem deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico (vide item POSOLOGIA E MODO DE USAR e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Lúpus eritematoso sistêmico: embora distúrbios imunológicos tenham sido observados apenas raramente durante o uso da combinação valproato de sódio/ ácido valproico, o benefício potencial do medicamento deve ser avaliado contra o risco potencial em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (vide item REAÇÕES ADVERSAS).

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

Ganho de peso: TORVAL[®] CR causa comumente ganho de peso, que pode ser acentuado e progressivo. Os pacientes devem ser alertados quanto ao risco de ganho de peso no início do tratamento e estratégias apropriadas devem ser adotadas para minimizar esse efeito (vide item REAÇÕES ADVERSAS).

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e utilizar equipamentos

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

Os pacientes devem ser alertados quanto ao risco de sonolência transitória, especialmente em casos de politerapia anticonvulsiva ou quando associado com benzodiazepinas (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Gravidez: mulheres em idade fértil não devem ser tratadas com TORVAL[®] CR sem aconselhamento neurológico especializado.

Mulheres tomando TORVAL[®] CR e que engravidarem devem receber aconselhamento neurológico especializado e os benefícios do uso de TORVAL[®] CR devem ser avaliados contra os riscos.

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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

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

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

- *Risco associado à epilepsia e antiepilépticos*

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

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

- *Risco associado ao valproato*

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

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

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

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

Foi demonstrado que a suplementação com folato antes da gravidez reduz a incidência de defeitos do tubo neural em crianças nascidas de mulheres de alto risco. Apesar de não haver evidência direta de tais efeitos em mulheres tratadas com medicamentos antiepiléticos, elas devem ser aconselhadas a iniciar a suplementação com ácido fólico (5mg) tão logo seja interrompida a contracepção.

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

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

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

- Risco em neonatos

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

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

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

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

Após os 3 anos de idade, a incidência de ocorrência é significativamente reduzida e reduz progressivamente com a idade.

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

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de TORVAL® CR em outros medicamentos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Efeitos de outros medicamentos em TORVAL® CR

Antiepiléticos com efeitos de indução enzimática (incluindo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) diminuem a concentração plasmática de ácido valproico. As dosagens devem ser ajustadas conforme os níveis sanguíneos em caso de terapia combinada.

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

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

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

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

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

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

Outras Interações

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.

TORVAL[®] CR 300 mg: comprimido revestido, de coloração branca, redondo e biconvexo.

TORVAL[®] CR 500 mg: comprimido revestido, de coloração branca, de formato oblongo e sulcado.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de TORVAL[®] CR devem ser administrados oralmente.

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

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

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

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

Dosagem

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

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

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

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

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

Pacientes com insuficiência hepática: os salicilatos não devem ser utilizados concomitantemente com TORVAL[®] CR, pois se utilizam a mesma via metabólica (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática resultando em fatalidades, ocorreu em pacientes cujo tratamento incluía ácido valproico (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Os salicilatos não devem ser usados em crianças com menos de 16 anos de idade (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Além disso, o uso concomitante de TORVAL[®] CR em crianças com menos de 3 anos de idade pode aumentar o risco de toxicidade hepática (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

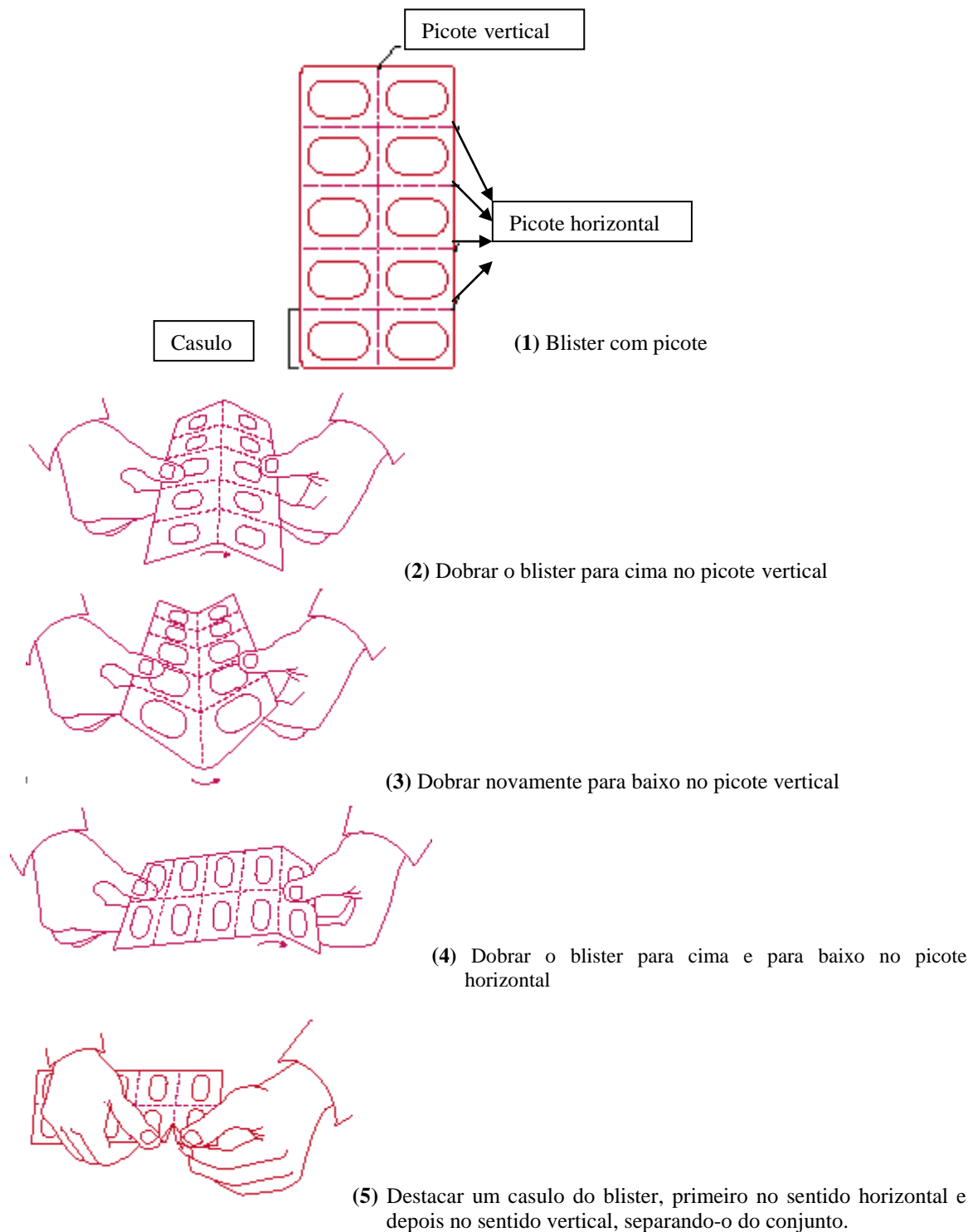
Tratamento Combinado

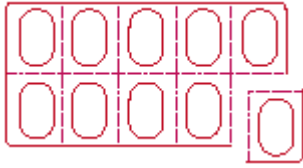
Ao iniciar TORVAL[®] CR em pacientes que estão sendo tratados com outros anticonvulsivantes, estes devem ser reduzidos lentamente; o tratamento com TORVAL[®] CR deve iniciar-se gradualmente, com a dose alvo sendo alcançada após cerca de 2 semanas. Em alguns casos pode ser necessário aumentar a dose entre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

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

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

Instruções de manuseio e abertura do blister





(6) Casulo separado do blister.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios familiar/genético e congênito: (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez e Lactação).

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

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

Foram relatados casos muito raros de pancreatite, por vezes letal (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Distúrbios do sistema nervoso: sedação foi ocasionalmente relatada, em geral quando em combinação com outros anticonvulsivos. Na monoterapia a sedação ocorreu no início do tratamento ou em raras ocasiões e geralmente é transitório. Foram relatados casos raros de letargia e confusão, ocasionalmente progredindo ao estupor e algumas vezes associados a alucinações ou convulsões. Encefalopatia e coma foram observados apenas muito raramente. Esses casos foram muitas vezes associados a uma dose inicial muito alta ou a um aumento muito rápido da dose, ou ainda ao uso concomitante de outros anticonvulsivantes, especialmente o fenobarbital. Em geral foram reversíveis com a interrupção do tratamento ou redução da dosagem.

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

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

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

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

Reduções isoladas de fibrinogênio ou aumentos reversíveis de tempo de sangramento foram relatadas, em geral sem sinais clínicos associados e especialmente com doses altas (TORVAL[®]

CR tem um efeito inibitório sobre a segunda fase da agregação de plaquetas). Contusões ou sangramentos espontâneos são indicações de que o uso do medicamento deve ser suspenso até que se realizem maiores investigações.

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

Perda capilar transitória, que pode algumas vezes ser relacionada à dosagem, foi relatada com frequência. O cabelo torna a crescer normalmente em seis meses, ainda que possa se tornar mais enrolado que anteriormente. Hirsutismo e acne foram relatados apenas muito raramente.

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

Distúrbios vasculares: a ocorrência de vasculite foi relatada ocasionalmente.

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

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

Casos muito raros de enurese foram relatados.

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

Distúrbios gerais: casos muito raros de edemas periféricos não-graves foram relatados. Também pode ocorrer aumento de peso. Como o aumento de peso é um fator de risco para a síndrome de ovário policístico, deve ser cuidadosamente monitorado (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

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

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

Hemodiálise e hemoperfusão já foram usadas com sucesso.

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0018

Farmacêutica Responsável: Dra. Cintia M. Ito Sakaguti- CRF-SP n° 31.875

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Baddi - Índia

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

Esta bula foi aprovada em 10/09/2014.

SAC: 0800.7708818



BU-02

Anexo B
Histórico de alteração para a bula²⁰

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
10/09/2014	Versão atual	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 30 comprimidos
22/08/2014	0695266/14-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 30 comprimidos
22/04/2014	0303870/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais - Alteração de Responsável Técnico.	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 30 comprimidos
08/04/2013	0264252/13-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais - Inclusão de novo local de fabricação - Baddi	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 30 comprimidos
08/04/2013	0264009/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização de texto de bula conforme RDC 47/2009.	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 30 comprimidos

²⁰ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

²¹ Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- APRESENTAÇÕES
- COMPOSIÇÃO
- PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
- INDICAÇÕES
- RESULTADOS DE EFICÁCIA
- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- CONTRA-INDICAÇÕES
- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- POSOLOGIA E MODO DE USAR
- REAÇÕES ADVERSAS
- SUPERDOSE
- DIZERES LEGAIS

²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

²³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.