VALPI

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

comprimidos revestidos de liberação prolongada

500 mg

BULA PARA PACIENTE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VALPI
divalproato de sódio

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de liberação prolongada 500 mg: embalagens com 10 ou 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de divalproato de sódio contém:
divalproato de sódio.....538,1 mg (equivalente a 500 mg de ácido valproico).
Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, hipromelose, sorbato de potássio, dióxido de silício, macrogol, copovidona, polidextrose, triglicerídeos de cadeia média, dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Mania: Valpi é indicado para o tratamento de episódios agudos de mania agudos ou mistos associados ao transtorno afetivo bipolar (TAB), com ou sem características psicóticas, em pacientes adultos. Os sintomas típicos de um episódio de mania (período no qual o paciente pode apresentar humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável) incluem: agitação, diminuição da necessidade de sono, pensamentos acelerados, aceleração do ritmo da fala, hiperatividade motora, fuga de ideias, grandiosidade, prejuízo da crítica, agressividade e possível hostilidade.
Epilepsia: Valpi é indicado 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 ou em associação com outros tipos de crises. Também é isoladamente ou em combinação a outros medicamentos no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.
Prevenção da Enxaqueca: Valpi é indicado à prevenção da enxaqueca em pacientes adultos. Não há evidências de que seja útil no tratamento agudo de enxaquecas.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O divalproato de sódio é a substância ativa de Valpi. O divalproato de sódio é dissociado em íon valproato no trato gastrintestinal.
O tratamento com divalproato de sódio, 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?
Valpi é contraindicado para menores de 10 anos de idade.
Valpi é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao divalproato de sódio ou demais componentes da fórmula;
- Doença ou disfunção no fígado significativas;
- Conhecida síndrome de Alpers-Huttenlocher e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir a síndrome;
- Distúrbio do ciclo da ureia (DCU) – desordem genética rara que pode resultar em acúmulo de amônia no sangue;
- Porfiria – distúrbio genético raro que afeta parte da hemoglobina do sangue.

Valpi é contraindicado na prevenção da enxaqueca em mulheres grávidas e mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. Quando este

medicamento é utilizado para prevenção da enxaqueca o risco de utilização em mulheres grávidas supera claramente qualquer possível benefício da droga.
Categoria de risco: X
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com Valpi.

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

Gerais: recomenda-se fazer contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente, pois pode haver alteração nas plaquetas e coagulação sanguínea. O aparecimento de hemorragia, manchas roxas ou desordem na capacidade natural de coagulação do paciente são indicativos para a redução da dose ou interrupção da terapia.
Divalproato de sódio pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente.

Hepatotoxicidade (toxicidade no fígado) / Disfunção hepática: houve casos fatais de insuficiência do fígado em pacientes recebendo ácido valproico, usualmente durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando o medicamento for administrado em pacientes com história anterior de doença no fígado. Toxicidade no fígado grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, estado de apatia, inchaço facial, falta de apetite e vômito. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas, com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem ter um risco particular de desenvolver toxicidade no fígado. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção do fígado significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção do fígado progrediu apesar da descontinuação do medicamento. Na presença destes sintomas, o médico deve ser imediatamente procurado.

Pancreatite (inflamação no pâncreas): pacientes e responsáveis devem estar cientes que dor abdominal, enjoo, vômito e/ou falta de apetite, podem ser sintomas de pancreatite. Na presença destes sintomas, deve-se procurar o médico imediatamente, pois casos de pancreatite envolvendo risco à vida foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam divalproato de sódio. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, e outros após vários anos de uso. Houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com divalproato de sódio.

Pacientes com suspeita ou conhecida doença mitocondrial: 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 divalproato 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 divalproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Comportamento e ideação suicida: pacientes tratados com divalproato de sódio devem ser monitorados para emergências ou piora da depressão, pensamentos sobre automutilação, comportamento ou pensamentos suicidas e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento. Ideação suicida pode ser uma manifestação de transtornos psiquiátricos preexistentes e pode persistir até que ocorra remissão significante dos sintomas. Existem relatos de aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas nestes pacientes. Este risco 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. A supervisão de pacientes de alto risco deve acontecer durante a terapia medicamentosa inicial. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: o uso concomitante de INN com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado.

Trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas): a trombocitopenia pode estar relacionada à dose. O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá ser considerado pelo seu médico contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Hiperamonemia (excesso de amônia no organismo): foi relatado o excesso de amônia em associação com a terapia com divalproato de sódio e pode estar presente mesmo com testes de função do fígado normais. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue inexplicável, estado de apatia, vômito e mudanças no status mental durante o tratamento com divalproato de sódio devem ser tratados imediatamente, e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia (queda de temperatura do corpo abaixo do normal). Se a amônia estiver elevada, o tratamento deve ser descontinuado.
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 a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU): foi relatada encefalopatia hiperamonêmica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue), algumas vezes fatal, após o início do tratamento com divalproato de sódio em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia.

Hipotermia (queda da temperatura central do corpo para menos de 35ºC): tem sido relatada associada à terapia com divalproato de sódio, em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato em conjunto, após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do tratamento em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia (estado de apatia), confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização, de atrofia (reversível e irreversível) do cérebro e do cerebelo, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Observou-se prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, 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 em múltiplos órgãos: foram raramente relatadas após o início da terapia com o valproato em adultos e crianças. Os pacientes tipicamente, mas não exclusivamente, apresentaram febre e reações de sensibilidade na pele, com envolvimento de outros órgãos. Outras manifestações associadas podem incluir aumento dos gânglios, inflamação no fígado (hepatite), anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades hematológicas, coceira, inflamação dos tecidos do rim, volume menor de urina, síndrome hepatorrenal (envolvendo o fígado e os rins), 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 e um tratamento alternativo ser iniciado pelo médico.

Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepilépticas, alguns pacientes ao invés de apresentar uma melhora no quadro convulsivo, podem apresentar uma piora reversível da frequência e severidade do quadro convulsivo (incluindo o estado epiléptico) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, aconselha-se consultar o seu médico imediatamente.

Aumento do risco de câncer: não é conhecido até o momento.

Aumento do risco de mutações: houve algumas evidências de que a frequência de aberrações cromossômicas poderia estar associada com epilepsia.

Fertilidade: a administração de divalproato de sódio pode afetar a fertilidade em homens. Foram relatados casos que indicam que as disfunções relacionadas à fertilidade são reversíveis após a

descontinuação do tratamento. Amenorreia (ausência de menstruação), ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres.

Resíduos de medicamento nas fezes: foram raramente relatados. É recomendado que a concentração sanguínea de valproato seja checada em pacientes que apresentam resíduos do medicamento nas fezes.

Cuidados e advertências para populações especiais:
Uso em idosos: uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.
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 medicamento devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso em crianças: a segurança e a eficácia do divalproato de sódio para a profilaxia da migrânea não foram estudadas em indivíduos abaixo de 18 anos. A segurança e a eficácia do divalproato de sódio para o tratamento de crises parciais complexas, crises de ausência simples e complexa e crises múltiplas, que inclui crise de ausência não foram estudadas em pacientes pediátricos abaixo de 10 anos. O uso de divalproato de sódio de liberação estendida não é recomendado para a prevenção de enxaqueca em crianças. Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, divalproato de sódio só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes. Crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de toxicidade no fígado fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o divalproato de sódio tem um alto potencial de induzir doenças congênitas e crianças expostas ao produto durante a gravidez têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso.
Verificou-se que o valproato atravessa a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos.

Seu médico deve assegurar que:
- as circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos;
- o potencial de gravidez seja avaliado para todas as pacientes do sexo feminino;
- a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de doenças congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso em crianças expostas ao produto durante a gravidez;
- a paciente tenha entendido a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade;
- a paciente seja aconselhada em relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com divalproato de sódio;
- a paciente tenha entendido a necessidade de visitas regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em mania, epilepsia e/ou profilaxia da migrânea;
- a paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos;
- a paciente tenha entendido os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de divalproato de sódio e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida;
- a paciente tenha recebido um guia do paciente.

Essas condições também devem ser avaliadas para mulheres que não são sexualmente ativas a não ser que o médico considere que existem razões convincentes que indiquem que não existe risco de gravidez.

Crianças e adolescentes do sexo feminino:
- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informá-lo assim que a paciente utilizando divalproato de sódio fique menstruada pela primeira vez (menarca);
- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de doenças congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao divalproato de sódio durante a gravidez;

• para essas pacientes, o médico especialista deve reavaliar anualmente a necessidade da terapia com divalproato de sódio e considerar alternativas para o tratamento. Caso o divalproato de sódio seja o único tratamento adequado, a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes e todas as outras medidas anteriormente descritas devem ser discutidas com a paciente e os pais/responsáveis. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes que a paciente esteja sexualmente ativa.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com Valpi.

Contracepção: mulheres em idade fértil que estejam utilizando divalproato de sódio devem utilizar métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com o produto. Essas pacientes devem estar providas de informações completas quanto à prevenção a gravidez e devem ser orientadas quanto à não utilização de métodos contraceptivos. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão quanto a escolhe do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e aderência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenorreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisão anual do tratamento: deve ser realizada preferencialmente com um médico especialista. O médico deve revisar o tratamento pelo menos anualmente quando o divalproato de sódio foi a escolha mais adequada para a paciente. O médico deverá garantir que a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino.

Planejamento da gravidez:
• Para a indicação de epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravide, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com divalproato de sódio e considerar alternativas terapêuticas. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos. Se a transição de tratamento não for possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto aos riscos do uso de divalproato para o bebê para suportar a paciente quanto a decisão de fazer um planejamento familiar.
Se, apesar dos riscos conhecidos de divalproato de sódio na gestação e após uma avaliação cuidadosa levando em consideração tratamentos alternativos, em circunstâncias excepcionais a paciente grávida poderá receber divalproato de sódio para o tratamento de epilepsia. Nesse caso recomenda-se que seja prescrita a menor dose eficaz, dividida em diversas doses menores a serem administradas durante o dia. É preferível a escolha da formulação de liberação prolongada para se evitar altos picos de concentração plasmática.
• Para as indicações de mania e profilaxia da migrânea, se a paciente estiver planejando engravidar, o médico especialista deverá ser consultado e o tratamento com divalproato de sódio deverá ser descontinuado e, se necessário, deverá ser feita uma transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos.

Caso a paciente engravide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternais e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte para a mãe e para o bebê.

Todas as pacientes expostas ao divalproato de sódio durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações.
As evidências disponíveis não indicam que a suplementação com folato antes da gestação possa prevenir o risco de defeitos no tubo neural, que podem ocorrer em qualquer gestação.

O farmacêutico deve garantir que a paciente seja aconselhada a não descontinuar o tratamento com divalproato de sódio e consultar o médico imediatamente caso esteja planejando engravidar ou engravide.

Para tratamento de Mania e Epilepsia:
Categoria de risco: D
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Malformações congênitas: filhos de mulheres com epilepsia expostas a monoterapia com divalproato de sódio durante a gravidez apresentaram mais malformações congênitas. Esse risco é maior do que na população em geral (2-3%). Os tipos mais comuns de má-formação incluem defeitos do tubo neural,

dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos dos rins, vias urinárias e genitálias, defeitos nos membros e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.
A exposição no útero ao valproato também pode resultar em deficiência/perda auditiva devido a malformações da orelha e/ou nariz (efeito secundário) e/ou devido à toxicidade direta na função auditiva.

Transtornos de desenvolvimento: a exposição ao divalproato de sódio durante a gestação pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O exato período gestacional predisposto a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída.
Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao divalproato de sódio durante a gestação têm um maior risco de apresentar transtornos relacionados ao autismo em comparação com a população geral. Dados limitados sugerem que crianças expostas ao divalproato de sódio durante a gestação podem estar mais predispostas a desenvolver sintomas de transtornos de *deficit* de atenção/hiperatividade (TDAH).

Risco em neonatos:
Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos de mães que utilizaram divalproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas do sangue), hipofibrinogenemia (diminuição do fibrinogênio do sangue) e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. A afibrinogenemia (caso em que o sangue não coagula normalmente) também foi relatada e pode ser fatal. A contagem plaquetária, testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.
Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos de mães que utilizaram divalproato de sódio durante o terceiro trimestre da gravidez.
Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos de mães que utilizaram divalproato de sódio durante a gravidez.
Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação, hipercinesia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães que utilizaram valproato no último trimestre da gravidez.

Lactação: o divalproato de sódio é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% a 10% dos níveis séricos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com valproato. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com o medicamento deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: uma vez que o divalproato de sódio pode produzir alterações do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias com efeito semelhante, por exemplo: álcool, os pacientes não devem realizar tarefas de risco, como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, até que se tenha certeza de que não fiquem sonolentos com o uso deste medicamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Medicamentos que administrados junto ao valproato podem alterar sua depuração:
Ritonavir, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona): aumentam a depuração do valproato
Antidepressivos: pouco efeito na depuração do valproato.

Medicamentos com importante potencial de interação quando usados junto ao valproato, levando a alterações das concentrações do valproato no sangue:
Ácido acetilsalicílico: a concentração de valproato no sangue pode aumentar.
Antibióticos carbapenêmicos (ex.: ertapenem, imipenem e meropenem): pode levar a redução significante de valproato no sangue.
Contraceptivos hormonais contendo estrogênio: pode haver diminuição de valproato no sangue e aumento das crises epiléticas.
Felbamato: pode levar ao aumento de valproato no sangue.
Rifampicina: pode levar ao aumento de valproato no sangue.
Inibidores da protease (ex.: lopinavir, ritonavir e outros): podem diminuir os níveis de valproato no sangue.
Colestiramina: pode levar a uma diminuição nos níveis de valproato no sangue.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância: antiácidos, cimetidina, ranitidina, clorpromazina, haloperidol, paracetamol, clozapina, lítio, lorazepam, olanzapina, rufinamida.

Medicamentos com outras interações:
Amitriptilina/nortriptilina: o uso concomitante de divalproato de sódio e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. Considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato.
Carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): níveis sanguíneos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na administração em conjunto do divalproato de sódio e da CBZ em pacientes epilépticos.
Clonazepam: o uso concomitante de divalproato de sódio e de clonazepam pode levar a estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.
Diazepam: a administração conjunta de divalproato de sódio aumentou a fração livre de diazepam.
Etossuximida: o divalproato de sódio inibe o metabolismo de etossuximida.
Lamotrigina: sua dose deverá ser reduzida quando administrada em conjunto com divalproato de sódio.
Fenobarbital: o divalproato de sódio inibe o metabolismo do fenobarbital. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade neurológica.
Fenitoína: há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de divalproato de sódio e fenitoína em pacientes com epilepsia. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.
Primidona: é metabolizada em barbiturato e, portanto, pode também estar envolvida em interação semelhante à do divalproato de sódio com fenobarbital.
Propofol: pode ocorrer interação significante entre divalproato de sódio e propofol, levando a aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando administrado em conjunto com divalproato de sódio, a dose de propofol deve ser reduzida.
Nimodipino: tratamento em conjunto com ácido valproico pode aumentar a concentração sanguínea de nimodipino até 50%.
Tolbutamida: aumento de tolbutamida em pacientes tratados com divalproato de sódio.
Topiramato e/ou acetazolamida: administração em conjunto com divalproato de sódio foi associada a hiperamonemia (excesso de amônia no organismo), e/ou encefalopatia (alterações das funções do cérebro), além de hipotermia (queda na temperatura do corpo abaixo do normal). Os sintomas de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva ou vômito. Pessoas com atividade mitocondrial alterada do fígado podem requerer maior atenção.
Varfarina: o divalproato de sódio aumentou a fração de varfarina no sangue.
Zidovudina: em alguns pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu após a administração de divalproato de sódio.

Quetiapina: em conjunto com divalproato de sódio pode aumentar o risco de neutropenia (redução no número de neutrófilos no sangue) ou leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue).

Exame laboratorial: o valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Irritação gastrintestinal: administrar o medicamento juntamente com a alimentação, ou uma elevação gradual da dose a partir de um baixo nível de dose inicial pode evitar a irritação gastrintestinal.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
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.
Os comprimidos revestidos de liberação prolongada de Valpi são de cor cinza, oblongos e lisos em ambas as faces.
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 revestidos de Valpi são de uso oral e devem ser ingeridos uma única vez ao dia. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, sem serem partidos, nem triturados, nem mastigados.

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil: a terapia com divalproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista. O tratamento com divalproato de sódio somente deve ser iniciado em crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes. O divalproato de sódio deve ser prescrito e dispensado em conformidade com as medidas de prevenção à gravidez, conforme descrito no item "3. Quando não devo usar este medicamento?" e "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?". A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

MANIA
Dose inicial recomendada: 25 mg/kg/dia administrados uma única vez ao dia. A dose deve ser aumentada pelo médico o mais rápido possível para se atingir a dose terapêutica mais baixa capaz de produzir o efeito clínico desejado.
Dose máxima recomendada: 60 mg/kg/dia.
Embora seja senso comum que o tratamento farmacológico após a resposta aguda em mania seja desejável, tanto para a manutenção da resposta inicial quanto para a prevenção de novos episódios maníacos, não há dados obtidos sistematicamente para dar suporte aos benefícios de divalproato de sódio no tratamento prolongado (isto é, além de 3 meses).

EPILEPSIA
Dose inicial recomendada: 10-15 mg/kg/dia (única exceção nas crises de ausência – 15 mg/kg/dia). A dose pode ser aumentada pelo médico, de 5 a 10 mg/kg/semana até a obtenção da resposta clínica desejada, administrados uma vez ao dia.
Dose máxima recomendada: 60 mg/kg/dia.
Em caso de uso em conjunto com outros medicamentos antiepilépticos, 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 antiepiléptico concomitante pode ser muito variável e os pacientes devem ser monitorados rigorosamente durante este período com relação ao aumento da frequência das convulsões. 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.

PREVENÇÃO DA ENXAQUECA
Dose inicial recomendada: 500 mg uma vez ao dia (durante uma semana) sendo que alguns pacientes podem se beneficiar com doses de até 1000 mg uma vez ao dia (após a primeira semana). Embora doses de divalproato de sódio diferentes de 1000 mg uma vez ao dia não tenham sido avaliadas em pacientes com enxaqueca, a faixa de dose eficaz de divalproato de sódio comprimidos de liberação entérica varia de 500 a 1000 mg/dia nestes pacientes.
A terapia com divalproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista na prevenção da enxaqueca. O tratamento somente deve ser iniciado se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelos pacientes e o risco e o benefício devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões do tratamento.
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Este medicamento não deve ser partido, nem aberto e nem mastigado.

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 dois comprimidos 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?

A classificação da frequência das reações adversas deve seguir os seguintes parâmetros:

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
≥ 1/10 (≥ 10%)	muito comum
≥1/100 e < 1/10 (≥ 1% e <10%)	comum (frequente)
≥ 1/1.000 e < 1/100 (≥ 0,1% e < 1%)	incomum (infrequente)
≥ 1/10.000 e < 1/1.000 (≥ 0,01% e < 0,1%)	rara
≤ 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara
Não pode ser estimada	desconhecida

Sistemas	Frequência	Reação adversa
Alterações congênitas, hereditárias e genéticas	Malformações congênitas e distúrbios de desenvolvimento – ver item "5. Advertências e Precauções".	
	Desconhecida	Porfiria aguda
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia e trombocitopenia púrpura.
	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplástica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia e inibição da agregação plaquetária.
Investigações	Comum	Aumento de peso e perda de peso.
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase[1], aumento do aspartato aminotransferase, aumento da creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo[1], aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga, anormalidade de testes de função do fígado[1], aumento de iodo ligado à proteína e diminuição da contagem de glóbulos brancos.
	Desconhecida	Aumento de bilirrubina sérica[1] e diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide.
Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência, tremor
	Comum	Amnesia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia e alteração da fala.
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia[2], hipercinesia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão[3], estupor, discinesia tardia e alteração na visão.
	Desconhecida	Asterixis, atrofia cerebelar[4], atrofia cerebral[4], desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkinsonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas e sedação[5]
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido
	Incomum	Surdez[6], distúrbio auditivo, hiperacusia e vertigem.
	Desconhecida	Dor de ouvido
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia e epistaxe.
	Desconhecido	Efusão pleural
Alteração gastrintestinal	Muito comum	Náusea[7]
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia[7], flatulência e vômitos[7].

	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite[8], tenesmo retal e hipersecreção salivar.
	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofia gengivais e aumento da glândula parótida.
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematúria, urgência em urinar, poliúria e incontinência
	Desconhecida	Enurese, síndrome de Fanconi[9], falência renal e nefrite do tubulointersticial.
Alteração nos tecidos e pele	Comum	Alopecia[10], equimose, prurido e *rash* cutâneo.
	Incomum	Acne, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias e seborreia.
	Desconhecida	Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.
Alteração nos tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum	Espasmo muscular, convulsão muscular e fraqueza
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise e lúpus eritematoso sistêmico.
Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo[11], hipotireoidismo e secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
Alteração do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite e aumento do apetite.
	Incomum	Hipercalemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia e hipoproteinemia.
	Desconhecida	Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, resistência à insulina e obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele
	Desconhecido	Síndrome mielodisplástica
Desordens vasculares	Incomuns	Hipotensão ortostática, *Pallor*, desordem vascular periferal e vasodilatação.
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum	Astenia
	Comum	Alteração na marcha e edema periférico.
	Incomum	Dor no peito, edema facial e pirexia.
	Desconhecida	Hipotermia
Alteração hepatobiliar	Desconhecida	Hepatotoxicidade
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Incomum	Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia e hemorragia vaginal.
	Desconhecida	Aumento das mamas, galactorreia, infertilidade masculina[12], menstruação irregular e ovário policístico.

Alteração psiquiátrica	Comum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo e pensamento anormal.
	Incomum	Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade e transtorno de personalidade.
	Desconhecido	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de aprendizagem e transtorno psicótico.
Alteração cardíaca	Incomum	Bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva e taquicardia.
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia, diplopia
	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose fotofobia e deficiência visual.
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática e hipersensibilidade.
Infecção e infestações	Comum	Infecção
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite e sinusite.
	Desconhecida	Otite média, pneumonia e infecção do trato urinário.
Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão

1 Pode refletir em um potencial hepatotoxicidade séria.
2 Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com divalproato de sódio sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.
3 Considerar crises graves e verificar item "5. Advertências e Precauções".
4 Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao divalproato de sódio em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.
5 Observado que pacientes recebendo somente divalproato de sódio, mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepilépticos.
6 Reversíveis ou irreversíveis.
7 Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.
8 Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.
9 Observada primariamente em crianças.
10 Reversíveis.
11 Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrógeno.
12 Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de esperma, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.

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 tome doses superiores às recomendadas pelo médico.

Doses de divalproato de sódio acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio do coração, pressão baixa e colapso/choque circulatório e coma profundo. Nesses casos, o paciente deverá ser encaminhado imediatamente para cuidados médicos.
A presença de teor de sódio na formulação de divalproato de sódio pode resultar em excesso de sódio no sangue quando administrado em dose acima do recomendado.
Em situações de superdosagem, a hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma remoção significativa do medicamento. O benefício da lavagem gástrica ou vômito irá variar de acordo com o tempo de ingestão.
Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção de fluxo urinário adequado. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de doses elevadas de valproato de sódio sobre o sistema nervoso central, entretanto, como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato de sódio, deve ser usada com precaução em pacientes epilépticos.

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.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0518

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP n° 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

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

CAC
Central de Atendimento a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

Histórico de Alterações da 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**
13/04/2021	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 500 mg
23/09/2019	2238958/19-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? **VPS** 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 500 mg
21/08/2019	2021073/19-6	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 500 mg