

achē

# VALPI

## divalproato de sódio

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada 500 mg: embalagens com 7 e 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.

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

#### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

**Mania:** Valpi é indicado para o tratamento de episódios 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 anormalmente 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 gastrointestinal. 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;
- Porfíria - 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  $\gamma$  (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 sensorimotora 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 significativa 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, portanto, 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 valproato 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 35°C):** 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 hepatorenal (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 epilético) 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 he-

SAP 4923000 BU 01b VP PH 3801 09/18 ■

620 mm





**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 gastrointestinal:** 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 gastrointestinal.

**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 30°C). 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 a 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 epilético, 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 3. 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 <sup>1</sup> , aumento do aspartato aminotransferase, aumento da creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo <sup>1</sup> , aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga, anormalidade de testes de função do fígado <sup>1</sup> , aumento de iodo ligado à proteína e diminuição da contagem de glóbulos brancos.
	Desconhecida	Aumento de bilirrubina sérica <sup>1</sup> , diminuição de carnitina e anormalidade do teste de função da tireoide.
Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência e tremor.
	Comum	Amnesia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia e alteração da fala.
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia <sup>2</sup> , hiperreflexia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão <sup>3</sup> , estupor, discinesia tardia e alteração na visão.
	Desconhecida	Asteríxis, atrofia cerebelar <sup>4</sup> , atrofia cerebral <sup>4</sup> , desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkinsonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas e sedação <sup>5</sup> .
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido.
	Incomum	Surdez <sup>6</sup> , distúrbio auditivo, hiperacusia e vertigem.
	Desconhecida	Dor de ouvido.
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia e epistaxe.
	Desconhecido	Efusão pleural.
Alteração gastrointestinal	Muito comum	Náusea <sup>7</sup> .
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia <sup>7</sup> , flatulência e vômitos <sup>7</sup> .
	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite <sup>8</sup> , tenesmo retal e hipercreção salivar.
	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofia gengivais e aumento da glândula parótida.
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematúria, urgência em urinar, poliúria e incontinência urinária.
	Desconhecida	Enurese, síndrome Fanconi <sup>9</sup> , falência renal e nefrite do túbulo-intersticial.

SAP 4923000 BU 01b VP PH 3801 09/18

ÁREA DE COLA ÁREA DE COLA



Sistemas	Frequência	Reação adversa
Alteração nos tecidos e pele	Comum	Alopecia <sup>10</sup> , 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 muscular.
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise e lúpus eritematoso sistêmico.
Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo <sup>11</sup> , hipotireoidismo e secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
Alteração do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite e aumento do apetite.
	Incomum	Hipercalcemia, 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 <sup>12</sup> , 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, catatonía, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade e transtorno de personalidade.
	Desconhecido	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de aprendizagem e transtorno psicótico.
Alteração cardíaca	Incomum	Bradycardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva e taquicardia.
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia e 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.

<sup>1</sup> Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Considerar crises graves e verificar item 5. Advertências e Precauções.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Reversíveis ou irreversíveis.

<sup>7</sup> Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.

<sup>8</sup> Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.

<sup>9</sup> Observada primariamente em crianças.

<sup>10</sup> Reversíveis.

<sup>11</sup> Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrógeno.

<sup>12</sup> 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 a empresa através do seu serviço de atendimento.**

## 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTA MEDICAMENTA?

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 epiléticos.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.**

**Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0518

Farmacêutica Responsável:  
Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 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**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/06/2018.**



SAP 4923000 BU 01b VP PH 3801 09/18