

**Epilenil<sup>®</sup>**

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Cápsula Gelatinosa Mole  
250mg  
ácido valproico

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

---

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

- **APRESENTAÇÃO:**

Cápsulas 250 mg: embalagem com 25 cápsulas.

- **USO ORAL**

- **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS**

- **Composição:**

Cada cápsula contém:

ácido valproico ..... 250 mg

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

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

---

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

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

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O ácido valproico é a substância ativa do **EPILENIL®** que se dissocia em íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

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

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

**EPILENIL® é contraindicado para menores de 10 anos de idade.**

**EPILENIL<sup>®</sup> é contraindicado para uso por pacientes com:**

- Conhecida hipersensibilidade ao ácido valproico ou aos demais componentes da fórmula; • Conhecida Síndrome de Alpers-Huttenlocher e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir a Síndrome;
- Doença no fígado ou disfunção no fígado significativa;
- Distúrbios 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.

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

**Generais:** Recomenda-se fazer a contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento, periodicamente e depois, pois pode haver alteração nas plaquetas e coagulação sanguínea. O aparecimento de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/ coagulação são indicativos para a redução da dose ou interrupção da terapia.

**EPILENIL<sup>®</sup>** pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente.

Foram relatadas alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de valproato.

Ideação suicida pode ser uma manifestação de transtornos psiquiátricos preexistentes e pode persistir até que ocorra remissão dos sintomas. A supervisão de pacientes de alto risco deve acontecer durante a terapia medicamentosa inicial.

**Hepatotoxicidade (toxicidade do fígado):** houve casos fatais de insuficiência do fígado em pacientes recebendo ácido valproico, usualmente durante os primeiros seis meses de tratamento. 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. Deve-se ter muito cuidado quando o medicamento for administrado em pacientes com história anterior de doença no fígado. 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 decresce 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 do pâncreas):** Pacientes e responsáveis devem estar cientes que dor abdominal, enjoo, vômitos 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 valproato. Alguns foram hemorrágicos, com rápida progressão dos sintomas iniciais ao óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, e outros após

vários anos de uso. O índice de casos relatados excedeu o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato.

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

**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 **EPILENIL<sup>®</sup>** 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.

**Comportamento e ideação suicida:** Pacientes tratados com divalproato 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. 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 antiepiléticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

**Trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas no sangue):** 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.

**Hipotermia (queda da temperatura central do corpo para menos de 35° C):** tem sido relatada associada à terapia com valproato, 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) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, 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 de múltiplos órgãos:** foram raramente relatadas após o início da terapia com o valproato em adultos e em pacientes pediátricos (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora houvesse um número limitado de relatos, muitos destes casos resultaram em hospitalização, e pelo menos uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio eram diversos; entretanto, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos do corpo. Outras manifestações associadas podem incluir aumento dos gânglios, inflamação do fígado (hepatite), anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades no sangue (ex. aumento da concentração de eosinófilos, redução do número de plaquetas e quantidade baixa de neutrófilos no sangue), coceira, inflamação nos rins, diminuição do volume 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.

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

**Agravamento das convulsões:** Assim como outras drogas antiepiléticas, 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.

**Carcinogênese:** o significado de achados carcinogênicos para humanos não é conhecido até o momento.

**Mutagênese:** Houve algumas evidências de que a frequência de aberrações cromossômicas poderia estar associada com epilepsia.

**Fertilidade:** A administração de valproato pode afetar a fertilidade em homens. Foram relatados casos que indicam 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.

### **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 da 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 o tratamento de mania aguda não foram estudadas em indivíduos abaixo de 18 anos, bem como também não foram avaliadas para a profilaxia da enxaqueca em indivíduos abaixo de 16 anos. 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 medicamento não deve ser utilizado neste grupo a não ser que os tratamentos alternativos disponíveis sejam ineficazes ou não tolerados pelas pacientes, devido ao seu alto potencial teratogênico e o risco de transtornos no desenvolvimento de crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino.
- Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos durante o tratamento e devem ser informadas dos riscos associados ao uso de ácido valproico durante a gestação.
- Se a mulher tem planos de engravidar ou já estiver grávida a terapia com valproato deve ser descontinuada.
- Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.
- Durante a gestação, convulsões tônico-clônica maternas e estado epilético com hipóxia podem acarretar em risco de morte da mãe e do feto.

A terapia com valproato não deve ser descontinuada sem a reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista no tratamento da epilepsia.

Quando este medicamento é utilizado no tratamento de Epilepsia, o potencial benefício da droga em mulheres grávidas pode ser aceitável, apesar de seus riscos potenciais. A terapia com ácido valproico deve ser mantida somente após uma reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista.

### **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.**

**Más formações congênitas:** estudos demonstraram que 10,73% das crianças filhas de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com valproato durante a gravidez sofreram com más formações congênitas. Esse risco 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 renais e urogenitais, defeitos nos membros e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

**Transtornos de desenvolvimento:** dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco parece ser dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exista risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Estudos em crianças em idade escolar, expostas ao valproato em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios nos desenvolvimentos primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepiléticos.

Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao valproato de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo. Dados limitados sugerem que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino podem estar mais predispostas a desenvolver sintomas de transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).

Seu médico deve garantir que tenha as informações completas sobre os riscos bem como materiais relevantes, tais como um folheto de informações do paciente para apoiar a sua compreensão sobre os riscos.

O médico deve assegurar que a paciente:

- Está ciente da natureza e da magnitude dos riscos da exposição do feto ao valproato durante a gestação, especialmente, dos riscos teratogênicos e de transtorno de desenvolvimento.
- Está ciente da necessidade de uso de métodos contraceptivos durante o tratamento com valproato.
- Está ciente da necessidade de revisões regulares do tratamento.
- Está ciente de que deve informar o médico sobre planos de engravidar ou caso exista a possibilidade de estar grávida.

Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

**Risco em neonatos:**

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. Afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.
- Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação, hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães utilizaram valproato no último trimestre da gravidez.

**Lactação:** o valproato 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 à descontinuação da amamentação ou da terapia com divalproato de sódio deve 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 este medicamento pode produzir depressão do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias que apresentam o mesmo efeito (por exemplo, álcool), os pacientes não devem se ocupar de tarefas de risco, como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, até que se tenha certeza de que estes pacientes não ficam sonolentos com o uso do medicamento.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

### **Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato**

Aumento na depuração de valproato: ritonavir, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona).

Pouco efeito na depuração do valproato: antidepressivos.

Devido a essas alterações em sua depuração, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados.

### **Medicamentos com um importante potencial de interação**

**ácido acetilsalicílico:** valproato aumenta na presença de ácido acetilsalicílico.



**antibióticos carbapenêmicos:** redução significativa de valproato em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex., ertapenem, imipenem e meropenem).

**contraceptivos hormonais contendo estrogênio:** pode haver diminuição de valproato e aumento das crises epiléticas quando coadministrado com contraceptivos hormonais contendo estrogênio.

**felbamato:** aumento de valproato quando coadministrado com felbamato.

**rifampicina:** aumento de valproato quando coadministrado com rifampicina.

**inibidores da protease:** inibidores da protease como lopinavir e ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

**colestiramina:** colestiramina pode levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

**Medicamentos sem interação ou com interação sem relevância clínica:** antiácidos, cimetidina, ranitidina, clorpromazina, haloperidol, paracetamol, clozapina, lítio, lorazepam, olanzapina, rufinamida.

#### **Medicamentos com um importante potencial de interação**

**amitriptilina/nortriptilina:** o uso concomitante de valproato com 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 séricos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na coadministração de valproato e CBZ em pacientes epiléticos.

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

**diazepam:** a coadministração de valproato aumentou a fração livre do diazepam.

**etossuximida:** o valproato inibe o metabolismo de etossuximida.

**lamotrigina:** a dose de lamotrigina deverá ser reduzida quando administrada em conjunto com valproato.

**fenobarbital:** o valproato 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 valproato 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 valproato com fenobarbital.

**propofol:** pode ocorrer interação clinicamente significativa entre valproato e propofol, levando a aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando administrado concomitantemente ao valproato, a dose de propofol deve ser reduzida.

**nimodipino:** tratamento concomitante de nimodipino com ácido valproico pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.

**tolbutamida:** aumento de tolbutamida em pacientes tratados com valproato.

**topiramato e acetazolamida:** administração concomitante de valproato e topiramato ou acetazolamida foi associada a hiperamonemia (excesso de amônia no organismo), e/ou encefalopatia (alterações das funções do cérebro), além de hipotermia.

**varfarina:** valproato aumentou a fração de varfarina

**zidovudina:** em alguns pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu após a administração de valproato.

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

**Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato:** a administração concomitante de topiramato e de ácido valproico foi associada com hiperamonemia, com ou sem encefalopatia (alterações das funções do cérebro), nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isoladamente. Os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Queda de temperatura do corpo abaixo do normal também pode ser uma manifestação de hiperamonemia. Na maioria dos casos, os sintomas e sinais são diminuídos com descontinuidade de uma ou outra droga. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada à hiperamonemia.

Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial do fígado reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e ácido valproico pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis. Pacientes e responsáveis devem solicitar avaliação médica se sinais e sintomas associados à encefalopatia hiperamonêmica ocorrerem.

**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:** pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação paulatina da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Não ingerir **EPILENIL**<sup>®</sup> com bebidas alcoólicas.

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

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

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

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

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

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

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

### **Características do medicamento**

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

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

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

As cápsulas de **EPILENIL**<sup>®</sup> deverão ser engolidas inteiras, sem mastigar, para evitar irritação local da boca e garganta.

#### **Epilepsia**

Dose inicial recomendada: 10-15 mg/kg/dia (única exceção nas crises de ausência simples e complexas – 15mg/kg/dia). A dose deve ser aumentada, pelo médico, de 5 a 10 mg/kg/semana até a obtenção da resposta clínica desejada, administrados em doses diárias divididas (2 a 3 vezes ao dia) para alguns pacientes. Dose máxima recomendada: 60mg/kg/dia.

Em caso de uso concomitante de medicamentos antiepiléticos, 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 ácido valproico 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 antiepilético concomitante pode ser muito variável e os pacientes devem ser monitorados rigorosamente durante este período com relação a aumento da frequência das convulsões. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma dividida. 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.

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

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

Peso (Kg)	Dose total diária (mg)	Número de cápsulas 250mg		
		Primeira dose do dia (ex.: 7 horas)	Segunda dose do dia (ex.: 15 horas)	Terceira dose do dia (ex.: 23 horas)
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

**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.**

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

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

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

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

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

A classificação de 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

#### **EPILEPSIA**

##### **Crises Parciais Complexas (CPC)**

##### **Reações muito comuns (> 10%):**

**Gerais:** cefaleia, fraqueza.

**Gastrointestinais:** náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, anorexia, dispepsia.

**Hematológicas:** trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue).

**Neurológicas/ Psiquiátricas:** sonolência, tremor, tontura, diplopia (visão dupla), ambliopia/ visão borrada, insônia, nervosismo.

**Respiratórias:** síndrome gripal, infecção respiratória.

**Reações comuns (> 1/100 e ≤ 1/10):**

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

**Cardiovasculares:** taquicardia, pressão alta e palpitação.

**Gastrointestinais:** aumento do apetite, flatulência, vômito com sangue, arroto, inflamação do pâncreas e abscesso periodontal, dispepsia, constipação.

**Hematológicas:** manchas vermelhas não salientes da pele, equimose.

**Metabólicos/ Nutricionais:** enzimas do fígado AST/ TGO e ALT/ TGP aumentadas, perda de peso, ganho de peso, edema periférico.

**Musculoesqueléticas:** dor muscular, contração muscular, dor nas articulações, câibra na perna, fraqueza muscular.

**Neurológicas/ Psiquiátricas:** ansiedade, confusão, alteração na marcha, sensações cutâneas sem estimulação, aumento da rigidez muscular, incoordenação, alteração nos sonhos e transtorno de personalidade, amnésia (esquecimento), movimentos involuntários e rápidos do globo ocular, labilidade emocional, depressão.

**Respiratórias:** sinusite, tosse aumentada, pneumonia e sangramento nasal, bronquite, rinite, faringite, dispnéia (Falta de ar).

**Dermatológicas:** vermelhidão da pele, prurido e pele seca, alopecia (queda do cabelo).

**Sensoriais:** alteração no paladar, na visão e audição, surdez e otite média.

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

### **Outras populações de pacientes**

Os eventos adversos que foram relatados com todas as formas de dosagem de valproato em estudos clínicos sobre o tratamento de epilepsia, ou em relatos espontâneos e de outras fontes, são listados a seguir.

**Gastrointestinais:** náuseas, vômito e indigestão, diarreia, dor abdominal, prisão de ventre, problemas na gengiva (principalmente, o aumento da gengiva), falta de apetite com perda de peso, aumento do apetite com ganho de peso, obesidade.

**Neurológicas:** sedação, tremor, alucinações, falta de coordenação dos movimentos, dor de cabeça, movimentos involuntários e rápidos do globo ocular, visão dupla, movimentos espasmódicos involuntários, áreas sem visão dentro do campo de visão, dificuldade na articulação das palavras, vertigem, confusão, perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do organismo, comprometimento da memória, desordem cognitiva e desordens extrapiramidais incluindo parkinsonismo.

Casos raros: coma, alterações das funções do cérebro com febre, encefalopatia hiperamonêmica (sintomas neurológicos com níveis aumentados de amônia) ou encefalopatia com ausência de níveis elevados de amônia e possível agravamento das convulsões.

**Dermatológicas:** perda temporária de cabelo, problemas relacionados aos cabelos (como alterações de cor, anormalidades na textura e no crescimento dos cabelos), erupções cutâneas, fotossensibilidade, coceira generalizada, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson, alterações das unhas e leito ungueal.

Casos raros: doença cutânea potencialmente letal na qual a camada superior da pele desprende-se em camadas.

**Psiquiátricas:** instabilidade emocional, depressão, psicose, agressividade, hostilidade, hiperatividade psicomotora, agitação, distúrbio de atenção, comportamento anormal, desordem do aprendizado e deterioração do comportamento.

**Musculoesqueléticas:** fraqueza, osteoporose (diminuição da massa óssea), osteopenia (diminuição da densidade óssea).

**Hematológicas:** redução do número de plaquetas no sangue, alteração do tempo de sangramento, pequeno ponto vermelho no corpo, hematomas, sangramento do nariz ou hemorragia, aumento relativo no número dos linfócitos, aumento do tamanho das hemácias, distúrbio na coagulação do sangue, diminuição de glóbulos brancos do sangue, aumento da concentração de eosinófilos no sangue, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, supressão da medula óssea, diminuição das células do sangue, anemia aplásica, agranulocitose e deficiência de enzimas.

**Hepáticas:** pequenas elevações das enzimas transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) e de DHL.

Casos ocasionais: aumento de bilirrubina sérica, alterações de outras provas de função hepática.

**Endócrinas:** menstruação irregular, ausência de menstruação secundária, aumento das mamas, produção de leite fora do período pós-parto ou de lactação e inchaço da glândula parótida, hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, padrão masculino de calvície, e/ou aumento no nível de andrógenos), testes anormais da função da tireoide, incluindo hipotireoidismo, síndrome do ovário policístico.

**Pancreáticas:** inflamação do pâncreas aguda, incluindo raros casos fatais.

**Metabólicas:** excesso de amônia no organismo, redução do sódio no sangue, alteração da secreção do hormônio antidiurético, distúrbio da função excretora dos rins, diminuição das concentrações de carnitina, elevada concentração plasmática de glicina associada a evolução fatal, resistência à insulina, dislipidemia.

**Urogenitais:** micção noturna, insuficiência renal, nefrite túbulo-intersticial e infecção do trato urinário.

**Reprodutividade:** Infertilidade masculina incluindo azoospermia, análise do sêmen anormal, diminuição da contagem de espermatozoides, morfologia de espermatozoides anormal, aspermia e motilidade dos espermatozoides.

**Sensoriais:** perda auditiva (irreversível ou reversível), dor de ouvido.

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

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

**Outras:** reações alérgicas, reação alérgica grave, inchaço de extremidades, lúpus eritematoso, rabdomiólise, deficiência de biotina/biotinidase, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, inflamação no ouvido, diminuição na frequência cardíaca, inflamação da parede do vaso sanguíneo, febre e temperatura corporal menor que a normal.

**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 muito altas podem causar distúrbio de consciência podendo chegar ao coma. Doses de **EPILENIL**<sup>®</sup> acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio do coração, pressão baixa e colapso/choque circulatório e coma profundo. Nesses casos, a pessoa deverá ser encaminhada imediatamente para cuidados médicos.

A presença de teor de sódio nas formulações de **EPILENIL**<sup>®</sup> pode resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

Em situações de superdosagem, a hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significativa remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou o vômito irá variar de acordo com o tempo de ingestão.

Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário adequado. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses 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.

A presença de teor de sódio nas formulações de **EPILENIL**<sup>®</sup> pode resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

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

Registro MS – 1.0974.0046

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

Fabricado por

Colbrás Indústria e Comércio Ltda.

Estrada dos Estudantes, 349 Rio Cotia

Cotia SP 06707-050

CNPJ: 00.413.925/0001-64

Registrado por

**BIOLAB SANUS** Farmacêutica Ltda

Av. Paulo Ayres, 280

Taboão da Serra SP 06767-220

SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 27/04/2017



### Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/06/2017	----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	3 – Quando não devo usar este medicamento? 4 – O que devo saber antes de usar este medicamento? 6 – Como devo usar este medicamento? 8 – Quais os males que este medicamento pode me causar? 9 – O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	250mg x 25 cap
11/01/2017	0051669/17-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	4. O que devo saber antes de usar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar ?	VP	250mg x 25 cap

26/09/2016	2322736/16-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	4. O que devo saber antes de usar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar ?	VP	250mg x 25 cap
11/05/2016	1726952/16-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Dizeres legais	VP/ VPS	250mg x 25 cap
16/03/2016	1363164/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	<b>VP:</b> 1. Para que este medicamento é indicado?/ 3. Quando não devo usar este medicamento?/ 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 6. Como devo usar este medicamento?/ 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev
03/03/2016	1323966160	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	<b>VP:</b> 3. Quando não devo usar este medicamento?/ 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 6.	VP	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev

							Como devo usar este medicamento?/ 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		
01/06/2015	0481674159	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	<p>VP: Identificação do medicamento/3. Quando não devo usar este medicamento?/ 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 6. Como devo usar este medicamento?/ 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS: Identificação do medicamento /4. Contraindicações/ 5. Advertências e Precauções/6. Interações Medicamentosas/8. Posologia e Modo de Usar/ 9. Reações Adversas</p>	VP/VPS	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev

26/08/2014	0706941/14-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Dizeres Legais.	VP/ VPS	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev
07/08/2014	0645143/14-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	As bulas de Epilenil apresentam alterações de acordo com os itens: 5. Advertências e precauções. 6. Interações Medicamentosas. 9. Reações adversas. 10. Superdose. Dizeres legais.	VPS	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev
10/10/2013	0853297/13-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Versão inicial	VP/VPS	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev

**Epilenil®**

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido

576,20mg valproato de sódio

(equivalente a 500mg de ácido valproico)

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

---

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

- **APRESENTAÇÃO:**

Comprimido revestido 500 mg: embalagem com 50 comprimidos.

- **USO ORAL**
- **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS**

- **Composição:**

Cada comprimido revestido contém:

valproato de sódio ..... 576,20 mg

(equivalente a 500 mg de ácido valproico)

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

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

---

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

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

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O valproato de sódio é a substância ativa do EPILENIL<sup>®</sup> que é convertido a ácido valproico e este se dissocia em íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não é conhecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

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

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

**EPILENIL<sup>®</sup> é contraindicado para menores de 10 anos de idade.**

**EPILENIL<sup>®</sup> é contraindicado para uso por pacientes com:**

- Conhecida hipersensibilidade ao ácido valproico ou aos demais componentes da fórmula;
- Conhecida Síndrome de Alpers-Huttenlocher e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir a Síndrome;
- Doença no fígado ou disfunção no fígado significativa;
- Distúrbios 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.

### 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, periodicamente e depois, pois pode haver alteração nas plaquetas e coagulação sanguínea. O aparecimento de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/ coagulação são indicativos para a redução da dose ou interrupção da terapia.

**EPILENIL<sup>®</sup>** pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente.

Foram relatadas alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de valproato.

Ideação suicida pode ser uma manifestação de transtornos psiquiátricos preexistentes e pode persistir até que ocorra remissão significativa dos sintomas. A supervisão de pacientes de alto risco deve acontecer durante a terapia medicamentosa inicial.

**Hepatotoxicidade (toxicidade do fígado):** houve casos fatais de insuficiência do fígado em pacientes recebendo ácido valproico, usualmente durante os primeiros seis meses de tratamento. 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. Deve-se ter muito cuidado quando o medicamento for administrado em pacientes com história anterior de doença no fígado. 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 decresce 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 do 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 valproato. Alguns foram hemorrágicos, com rápida progressão dos sintomas iniciais ao óbito. Alguns casos

ocorreram logo após o início do uso, e outros após vários anos de uso. O índice de casos relatados excedeu o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato.

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

**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 EPILENIL<sup>®</sup> 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 deverá ser considerada.

**Comportamento e ideação suicida:** pacientes tratados com divalproato 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. 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 antiepiléticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

**Trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas no sangue):** 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.

**Hipotermia (queda da temperatura central do corpo para menos de 35° C):** tem sido relatada associada a terapia com valproato, 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) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, 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 de múltiplos órgãos:** foram raramente relatadas após o início da terapia com o valproato em adultos e em pacientes pediátricos (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora houvesse um número limitado de relatos, muitos destes casos resultaram em hospitalização, e pelo menos uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio eram diversos; entretanto, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos do corpo. Outras manifestações associadas podem incluir aumento dos gânglios, inflamação do fígado (hepatite), anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades no sangue (ex. aumento da concentração de eosinófilos, redução do número de plaquetas e quantidade baixa de neutrófilos no sangue), coceira, inflamação nos rins, diminuição do volume 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 antiepiléticas, 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.

**Carcinogênese:** o significado de achados carcinogênicos para humanos não é conhecido até o momento.

**Mutagênese:** Houve algumas evidências de que a frequência de aberrações cromossômicas poderia estar associada com epilepsia.

**Fertilidade:** a administração de valproato 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.

#### **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 em 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 o tratamento de mania aguda não foram estudadas em indivíduos abaixo de 18 anos, bem como também não foram avaliadas para a profilaxia da enxaqueca em indivíduos

abaixo de 16 anos. 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 medicamento não deve ser utilizado neste grupo a não ser que os tratamentos alternativos disponíveis sejam ineficazes ou não tolerados pelas pacientes, devido ao seu alto potencial teratogênico e o risco de transtornos no desenvolvimento de crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino.
- Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos durante o tratamento e devem ser informadas dos riscos associados ao uso de ácido valproico durante a gestação.
- Se a mulher tem planos de engravidar ou já estiver grávida a terapia com valproato deve ser descontinuada.
- Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.
- Durante a gestação, convulsões tônico-clônica maternas e estado epilético com hipóxia podem acarretar em risco de morte da mãe e do feto.

A terapia com valproato não deve ser descontinuada sem a reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para pacientes por um médico especialista no tratamento de epilepsia.

Quando este medicamento é utilizado no tratamento de Epilepsia, o potencial benefício da droga em mulheres grávidas pode ser aceitável, apesar de seus riscos potenciais. A terapia com ácido valproico deve ser mantida somente após uma reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento para a paciente por um médico especialista.

#### **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.**

**Más formações congênitas:** estudos demonstraram que 10,73% das crianças filhas de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com valproato durante a gravidez sofreram com más formações 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 renais e urogenitais, defeitos nos membros e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

**Transtornos de desenvolvimento:** dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco parece ser dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exista risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Estudos em crianças em idade escolar, expostas ao valproato em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios nos desenvolvimentos primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepiléticos.

Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao valproato de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo. Dados limitados sugerem que crianças expostas ao valproato em ambiente intrauterino podem estar mais predispostas a desenvolver sintomas de transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).

Seu médico deve garantir que tenha as informações completas sobre os riscos bem como materiais relevantes, tais como um folheto de informações do paciente para apoiar a sua compreensão sobre os riscos.

O médico deve assegurar que a paciente:

- Está ciente da natureza e da magnitude dos riscos da exposição do feto ao valproato durante a gestação, especialmente, dos riscos teratogênicos e de transtornos de desenvolvimento.
- Está ciente da necessidade de uso dos métodos contraceptivos durante o tratamento com valproato.
- Está ciente da necessidade de revisões regulares do tratamento.
- Está ciente de que deve informar ao médico sobre planos de engravidar ou caso exista a possibilidade de estar grávida.

Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção, se possível.

#### **Risco em neonatos:**

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. Afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.
- Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação, hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato no último trimestre da gravidez.

**Lactação:** o valproato 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 à descontinuação da amamentação ou da terapia com divalproato de sódio deve 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 este medicamento pode produzir depressão do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias que apresentam o mesmo efeito (por exemplo, álcool), os pacientes não devem se ocupar de tarefas de risco, como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, até que se tenha certeza de que estes pacientes não ficam sonolentos com o uso do medicamento.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

### Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Aumentar na depuração de valproato: ritonavir, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona).

Pouco efeito na depuração do valproato: antidepressivos.

Devido a essas alterações em sua depuração, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados.

### Medicamentos com um importante potencial de interação

**ácido acetilsalicílico:** valproato aumenta na presença de ácido acetilsalicílico.

**antibióticos carbapenêmicos:** redução significativa de valproato em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex., ertapenem, imipenem e meropenem).

**Contraceptivos hormonais contendo estrogênio:** pode haver diminuição de valproato e aumento das crises epiléticas quando coadministrado com contraceptivos hormonais contendo estrogênio.

**felbamato:** aumento de valproato quando coadministrado com felbamato.

**rifampicina:** aumento de valproato quando coadministrado com rifampicina.

**inibidores da protease:** inibidores da protease como lopinavir e ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

**colestiramina:** colestiramina pode levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

**Medicamentos sem interação ou com interação sem relevância clínica:** antiácidos, cimetidina, ranitidina, clorpromazina, haloperidol, paracetamol, clozapina, lítio, lorazepam, olanzapina, rufinamida.

### Medicamentos com um importante potencial de interação

**amitriptilina/nortriptilina:** o uso concomitante de valproato 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 séricos de CBZ diminuiram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na coadministração de valproato e CBZ em pacientes epiléticos.

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

**diazepam:** a coadministração de valproato aumentou a fração livre do diazepam.

**etossuximida:** o valproato inibe o metabolismo de etossuximida.

**lamotrigina:** a dose de lamotrigina deverá ser reduzida quando administrada em conjunto com valproato.

**fenobarbital:** o valproato inibe o metabolismo do fenobarbital. Todos os pacientes recebendo terapia concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade neurológica.

**fenitoína:** há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato 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 valproato com fenobarbital.

**propofol:** pode ocorrer interação clinicamente significativa entre valproato e propofol, levando a aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando administrado concomitantemente ao valproato, a dose de propofol deve ser reduzida.

**nimodipino:** tratamento concomitante de nimodipino com ácido valproico pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.

**tolbutamida:** aumento de tolbutamida em pacientes tratados com valproato.

**topiramato e acetazolamida:** administração concomitante de valproato e topiramato ou acetazolamida foi associada a hiperamonemia (excesso de amônia no organismo), e/ou encefalopatia (alterações das funções do cérebro), além de hipotermia.

**varfarina:** valproato aumentou a fração de varfarina.

**zidovudina:** em alguns pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu após a administração de valproato.

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

**Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato:** a administração concomitante de topiramato e de ácido valproico foi associada com hiperamonemia, com ou sem encefalopatia (alterações das funções do cérebro), nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isoladamente. Os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Queda de temperatura do corpo abaixo do normal também pode ser uma manifestação de hiperamonemia. Na maioria dos casos os sintomas e sinais são diminuídos com descontinuidade de uma ou outra droga. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada à hiperamonemia.

Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial do fígado reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e ácido valproico pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis. Pacientes e responsáveis devem solicitar avaliação médica se sinais e sintomas associados à encefalopatia hiperamonêmica ocorrerem.

**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:** pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação paulatina da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Não ingerir EPILENIL<sup>®</sup> com bebidas alcoólicas.

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

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

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

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

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

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

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

#### **Características do medicamento**

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

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

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Os comprimidos de EPILENIL<sup>®</sup> deverão ser engolidos inteiros, sem mastigar, para evitar irritação local da boca e garganta.

#### **Epilepsia**

Dose inicial recomendada: 10-15 mg/kg/dia (única exceção nas crises de ausência simples e complexas – 15mg/kg/dia). A dose deve ser aumentada, pelo médico, de 5 a 10 mg/kg/semana até a obtenção da resposta clínica desejada, administrados em doses diárias divididas (2 a 3 vezes ao dia) para alguns pacientes. Dose máxima recomendada 60 mg/kg/dia.

Em caso de uso concomitante de 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 ácido valproico 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. Se a dose total diária exceder 500 mg (conforme a prescrição médica), ela deve ser administrada de forma dividida. 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.

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

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

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

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

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

Não tome 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 de frequência das reações adversas deve seguir os seguintes parâmetros:

<b>Frequência das Reações Adversas</b>	<b>Parâmetros</b>
> 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

#### **EPILEPSIA**

##### **Crises Parciais Complexas (CPC)**

##### **Reações muito comuns (>10%):**

**Generais:** cefaleia, fraqueza.

**Gastrointestinais:** náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, anorexia, dispepsia.

**Hematológicas:** trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue).

**Neurológicas/Psiquiátricas:** sonolência, tremor, tontura, diplopia (visão dupla), ambliopia/visão borrada, insônia, nervosismo.

**Respiratórias:** síndrome gripal, infecção respiratória.

**Reações comuns (>1/100 e ≤1/10):**

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

**Cardiovasculares:** taquicardia, pressão alta e palpitação.

**Gastrointestinais:** aumento de apetite, flatulência, vômito com sangue, arroto, inflamação do pâncreas e abscesso periodontal, dispepsia, constipação.

**Hematológicas:** manchas vermelhas não salientes da pele, equimose.

**Metabólicas/Nutricionais:** enzimas do fígado AST/TGO e ALT/TGP aumentadas, perda de peso, ganho de peso, edema periférico.

**Musculoesqueléticas:** dor muscular, contração muscular, dor nas articulações, câibra na perna, fraqueza muscular.

**Neurológicas/Psiquiátricas:** ansiedade, confusão, alteração na marcha, sensações cutâneas sem estimulação, aumento da rigidez muscular, incoordenação, alteração nos sonhos e transtorno de personalidade, amnésia (esquecimento), movimentos involuntários e rápidos do globo ocular, labilidade emocional, depressão.

**Respiratórias:** sinusite, tosse aumentada, pneumonia e sangramento nasal, bronquite, rinite, faringite, dispneia (falta de ar).

**Dermatológicas:** vermelhidão na pele, prurido e pele seca, alopecia (queda de cabelo).

**Sensoriais:** alteração no paladar, na visão e audição, surdez e otite média.

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

**Outras populações de pacientes**

Os eventos adversos que foram relatados com todas as formas de dosagem de valproato em estudos clínicos sobre o tratamento de epilepsia, ou em relatos espontâneos e de outras fontes, são listados a seguir:

**Gastrointestinais:** náusea, vômito e indigestão, diarreia, dor abdominal, prisão de ventre, problemas na gengiva (principalmente, o aumento da gengiva), falta de apetite com perda de peso, aumento do apetite com ganho de peso, obesidade.

**Neurológicas:** sedação, tremor, alucinações, falta de coordenação dos movimentos, dor de cabeça, movimentos involuntários e rápidos do globo ocular, visão dupla, movimentos espasmódicos involuntários, áreas sem visão dentro do campo de visão, dificuldade das articulações das palavras, vertigem, confusão, perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do organismo, comprometimento da memória, desordem cognitiva e desordens extrapiramidais incluindo parkinsonismo.

Casos raros: coma, alterações das funções do cérebro com febre, encefalopatia hiperamonêmica (sintomas neurológicos com níveis aumentados de amônia) ou encefalopatia com ausência de níveis elevados de amônia e possível agravamento das convulsões.

**Dermatológicas:** perda temporária de cabelos, problemas relacionados aos cabelos (como alterações de cor, anormalidades na textura e no crescimento dos cabelos), erupções cutâneas, fotossensibilidade, coceira generalizada, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson, alterações das unhas e leito ungueal.

Casos raros: doença cutânea potencialmente letal na qual a camada superior da pele desprende-se em camadas.



**Psiquiátricas:** instabilidade emocional, depressão, psicose, agressividade, hostilidade, hiperatividade psicomotora, agitação, distúrbio de atenção, comportamento anormal, desordem do aprendizado e deterioração do comportamento.

**Musculoesqueléticas:** fraqueza, osteoporose (diminuição da massa óssea), osteopenia (diminuição da densidade óssea).

**Hematológicas:** redução do número de plaquetas no sangue, alteração do tempo de sangramento, pequeno ponto vermelho no corpo, hematomas, sangramento do nariz ou hemorragia, aumento relativo no número de linfócitos, aumento do tamanho das hemácias, distúrbio na coagulação do sangue, diminuição de glóbulos brancos do sangue, aumento da concentração de eosinófilos no sangue, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, supressão da medula óssea, diminuição das células do sangue, anemia aplásica, agranulocitose e deficiência de enzimas.

**Hepáticas:** pequenas elevações das enzimas transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) e de DHL.

Casos ocasionais: aumento de bilirrubina sérica, alterações de outras provas de função hepática.

**Endócrinas:** menstruação irregular, ausência de menstruação secundária, aumento das mamas, produção de leite fora do período pós-parto ou de lactação e inchaço da glândula parótida, hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acne, padrão masculino de calvície, e/ou aumento do nível de andrógenos), testes anormais da função da tireoide, incluindo hipotireoidismo, síndrome do ovário policístico.

**Pancreáticas:** inflamação do pâncreas aguda, incluindo raros casos fatais.

**Metabólicas:** excesso de amônia no organismo, redução de sódio no sangue, alteração da secreção do hormônio antidiurético, distúrbios da função excretora dos rins, diminuição das concentrações de carnitina, elevada concentração plasmática de glicina associada à evolução fatal, resistência à insulina, dislipidemia.

**Urogenitais:** micção noturna, insuficiência renal, nefrite túbulo-intersticial e infecção do trato urinário.

**Reprodutividade:** Infertilidade masculina incluindo azoospermia, análise do sêmen anormal, diminuição da contagem de espermatozoides, morfologia de espermatozoides anormal, aspermia e motilidade dos espermatozoides.

**Sensoriais:** perda auditiva (irreversível ou reversível), dor de ouvido.

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

**Respiratórias, torácicas e mediastinais:** acúmulo excessivo de fluido na cavidade pleural.

Outras: reação alérgica, reação alérgica grave, inchaço de extremidades, lúpus eritematoso, rabdomiólise, deficiência de biotina/biotinidase, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, inflamação no ouvido, diminuição da frequência cardíaca, inflamação da parede do vaso sanguíneo, febre e temperatura corporal menor que a normal.

**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 DESTES MEDICAMENTOS?**

Não tome doses superiores às recomendadas pelo médico.

Doses muito altas podem causar distúrbio de consciência podendo chegar ao coma. Doses de EPILENIL® acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio do coração, pressão baixa e colapso/choque circulatório e coma profundo. Nesses casos, a pessoa deverá ser encaminhada imediatamente para cuidados médicos.

A presença de teor de sódio nas formulações de EPILENIL<sup>®</sup> pode resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

Em situações de superdosagem, a hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significativa remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou o vômito irá variar de acordo com o tempo de ingestão.

Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário adequado. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato de sódio sobre o sistema nervoso central, entretanto, como a naloxona pode, teoricamente reverter os efeitos antiepiléticos do valproato de sódio, deve ser usada com precaução em pacientes epiléticos.

A presença de teor de sódio nas formulações de EPILENIL<sup>®</sup> pode resultar em excesso de sódio no sangue, quando administrados em doses acima do recomendado.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

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

Registro MS – 1.0974.0046

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

Fabricado por

**BIOLAB SANUS** Farmacêutica Ltda.

Rua Solange Aparecida Montan, 49

Jandira SP 06610-015

CNPJ 49.475.833/0014-12

Indústria Brasileira

Registrado por

**BIOLAB SANUS** Farmacêutica Ltda

Av. Paulo Ayres, 280

Taboão da Serra SP 06767-220

SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela 27/04/2017.

### Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/06/2017	--	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	500mgx 50 com rev
11/01/2017	0051669/17-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	4. O que devo saber antes de usar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar ?	VP	500mgx 50 com rev

26/09/2016	2322736/16-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	4. O que devo saber antes de usar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar ?	VP	500mgx 50 com ver
16/03/2016	1363164/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	<b>VP:</b> 1. Para que este medicamento é indicado?/ 3. Quando não devo usar este medicamento?/ 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 6. Como devo usar este medicamento?/ 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev
03/03/2016	1323966160	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	<b>VP:</b> 3. Quando não devo usar este medicamento?/ 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 6. Como devo usar este medicamento?/ 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev

01/06/2015	0481674159	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	VP: Identificação do medicamento/3. Quando não devo usar este medicamento?/ 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 6. Como devo usar este medicamento?/ 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Identificação do medicamento /4. Contraindicações/ 5. Advertências e Precauções/6. Interações Medicamentosas/8. Posologia e Modo de Usar/ 9. Reações Adversas	VP/VPS	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev
26/08/2014	0706941/14-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Dizeres Legais.	VP/ VPS	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev

07/08/2014	0645143/14-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	As bulas de Epilenil apresentam alterações de acordo com os itens: 5. Advertências e precauções. 6. Interações Medicamentosas. 9. Reações adversas. 10. Superdose. Dizeres legais.	VPS	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev
10/10/2013	0853297/13-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Versão inicial	VP/VPS	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev