

TORVAL[®] CR

valproato de sódio + ácido valproico

Comprimidos revestidos de liberação prolongada – 300 mg

Comprimidos revestidos de liberação prolongada – 500 mg

BULA PARA PACIENTE**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009****TORVAL® CR**
valproato de sódio + ácido valproico**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****TORVAL® CR**
valproato de sódio + ácido valproico**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de liberação prolongada 300 mg: embalagens com 10, 30 e 60 comprimidos.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada 500 mg: embalagens com 10, 30 e 60 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de TORVAL® CR 300 mg contém:

valproato de sódio 199,80 mg

ácido valproico 87,0 mg

(equivalente a 300 mg de valproato de sódio)

Excipientes: dióxido de silício (coloidal), hipromelose, etilcelulose, dióxido de silício, sacarina sódica, glicerol, dióxido de titânio, copolímero de metacrilato de butila, metacrilato de dimetilaminoetila e metacrilato de metila, copolímero de acrilato de etila e metacrilato de etila (2:1), macrogol e talco.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de TORVAL® CR 500 mg contém:

valproato de sódio 333,00 mg

ácido valproico 145,0 mg

(equivalente a 500 mg de valproato de sódio)

Excipientes: dióxido de silício (coloidal), hipromelose, etilcelulose, dióxido de silício, sacarina sódica, glicerol, dióxido de titânio, copolímero de metacrilato de butila, metacrilato de dimetilaminoetila e metacrilato de metila, copolímero de acrilato de etila e metacrilato de etila (2:1), macrogol e talco.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?****2.**

Este medicamento é destinado ao tratamento de epilepsia parcial, generalizada ou outros tipos de epilepsia, particularmente com os seguintes tipos de crises: ausência complexa (ou atípica), mioclônicas, tônico-clônicas, atônicas, mistas, assim como epilepsia parcial: crises simples ou complexas, secundárias generalizadas, síndromes específicas (West, Lennox-Gastaut).

3. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

4.

TORVAL[®] CR é uma formulação em que o ingrediente ativo valproato de sódio é liberado de forma prolongada do comprimido, reduzindo as concentrações de pico do ingrediente ativo e assegurando uma concentração plasmática mais uniforme ao longo do dia.

5. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

6.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com:

- Alergia a qualquer componente da formulação, com sinais de reação alérgica como: irritação de pele, problemas na respiração ou na deglutição, inchaço nos lábios, rosto, garganta ou língua;
- Doença no fígado, histórico pessoal ou familiar de problemas no fígado;
- Doença rara no sangue chamada porfiria;
- Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG), ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher e em crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG.

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

Caso você não tenha certeza se as contraindicações mencionadas se aplicam no seu caso, contate o seu médico ou o farmacêutico antes de tomar o medicamento.

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

8.

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

Disfunção hepática (problemas no fígado)

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

Deve-se evitar o uso conjunto com salicilatos em crianças com menos de 3 anos devido ao risco de toxicidade hepática (do fígado). Adicionalmente, os salicilatos não devem ser utilizados em crianças abaixo de 16 anos (vide informações dos produtos aspirina/salicilato sobre Síndrome de Reyes).

Monoterapia é recomendada em crianças abaixo de 3 anos quando houver a prescrição de valproato de sódio, entretanto, o seu potencial benefício deve ser avaliado contra o risco de dano hepático ou pancreatite em tais pacientes antes do início da terapia. O dano hepático, na maioria dos casos, ocorreu nos primeiros 6 meses de tratamento, sendo o período de máximo risco entre 2ª e 12ª semana.

Sinais sugestivos:

Sintomas clínicos são essenciais para o diagnóstico precoce. Em particular as condições a seguir, que podem anteceder a icterícia (pele amarelada), devem ser consideradas, especialmente para pacientes em risco.

- *Sintomas não-específicos:* em geral são de início súbito, tais como fraqueza muscular, mal estar, anorexia (falta de apetite), letargia (moleza), edemas (inchaços) e sonolência, algumas vezes associados ao vômito recorrente e à dor abdominal.

- Em pacientes com epilepsia pode ocorrer recorrência de convulsões.

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

Os pacientes (ou suas famílias, no caso de crianças) devem ser instruídos a relatar imediatamente quaisquer sinais ao médico caso ocorram. Uma investigação incluindo exame clínico e a avaliação biológica da função hepática devem ser realizadas imediatamente.

Deteção:

A função hepática deve ser avaliada antes do tratamento e monitorada periodicamente durante os primeiros 6 meses do tratamento, especialmente em pacientes de maior risco e naqueles com histórico de doenças hepáticas.

Entre as investigações mais comuns, os testes que refletem a síntese de proteína, especialmente a taxa de protrombina, são os mais relevantes.

A confirmação de taxa de protrombina abaixo do normal, especialmente associada a outras anomalias biológicas (diminuição significativa de fibrinogênio e fatores de coagulação; aumento de bilirrubina e transaminases) exige a interrupção do tratamento com TORVAL[®] CR.

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

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

Pancreatite (inflamação no pâncreas):

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

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes

TORVAL[®] CR não deve ser utilizado em crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes exceto se os tratamentos alternativos se mostrarem ineficazes ou não tolerados devido ao seu alto potencial teratogênico e o risco de transtornos no desenvolvimento de crianças expostas ao valproato em útero. O benefício e risco devem ser cuidadosamente reconsiderados nas revisões periódicas do tratamento, na puberdade e urgentemente quando uma mulher em idade fértil tratada com TORVAL[®] CR planejar uma gravidez ou engravidar.

Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos durante o tratamento e também devem ser informadas sobre os riscos associados com o uso de valproato durante a gravidez.

O médico deve garantir que a paciente esteja informada sobre os riscos, juntamente com materiais relevantes, tais como bula para auxiliar seu entendimento sobre os riscos.

O médico deve se assegurar que a paciente entenda que:

- A natureza e magnitude dos riscos de exposição durante a gravidez, especialmente os riscos teratogênicos e riscos de transtorno de desenvolvimento.
- A necessidade do uso de métodos contraceptivos efetivos
- A necessidade de revisão regular do tratamento
- A necessidade de consultar seu médico rapidamente se planejar uma gravidez ou se há a possibilidade de gravidez.

Mulheres que estejam planejando engravidar devem fazer a transição para um tratamento alternativo apropriado antes da concepção, se possível.

O tratamento com valproato só deve ser continuado após reavaliação dos benefícios e riscos do tratamento com valproato por um médico experiente no tratamento de epilepsia.

Comportamento e ideias suicidas: comportamento e ideias suicidas foram relatados em pacientes tratados com agentes antiepiléticos em várias indicações. Um estudo clínico com medicamentos antiepiléticos também mostrou um risco pequeno do aumento do comportamento e ideias suicidas. O mecanismo desse risco não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de risco aumentado para o valproato de sódio. Portanto, sinais de comportamento e ideias suicidas devem ser monitorados nos pacientes e um tratamento apropriado deverá ser considerado. Os pacientes (ou seus cuidadores) devem ser aconselhados a buscar auxílio médico caso surjam sinais de comportamento e ideia suicida.

Agentes carbapenêmicos (classe de antibióticos):

O uso concomitante de valproato e antibióticos carbapenêmicos não é recomendada.

Pacientes com doença mitocondrial conhecida ou suspeita de doença mitocondrial

O valproato pode desencadear ou piorar sinais clínicos de doenças mitocondriais de base causadas pela mutação do DNA mitocondrial bem como o gene nuclear codificado POLG.

Altas taxas de insuficiência hepática aguda e mortes hepáticas relacionadas foram relatadas em pacientes com síndromes neurometabólicas hereditárias causadas por mutações no gene da enzima mitocondrial polimerase γ (POLG), por exemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher.

Suspeitas de disfunções relacionadas a POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos desta disfunção, incluindo mas não limitado a encefalopatia inexplicada, epilepsia refrataria (focal, mioclônica), estado epilético na apresentação, atraso no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia ou enxaqueca com aura occipital. O teste de mutação da POLG deve ser realizado de acordo com prática atual para a avaliação diagnóstica de tais de distúrbios.

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

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, pode ser necessária a diminuição da dose. Como o monitoramento de concentrações plasmáticas pode levar a uma conclusão equivocada, a dosagem deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico.

Lúpus eritematoso sistêmico: embora os distúrbios imunológicos tenham sido raramente observados durante o uso de valproato de sódio, o potencial benefício do medicamento deve ser avaliado contra o potencial risco em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

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

Ganho de peso: o valproato de sódio causa comumente ganho de peso, que pode ser acentuado e progressivo. Os pacientes devem ser alertados sobre o risco de ganho de peso no início do tratamento e estratégias apropriadas devem ser adotadas para minimizar esse efeito.

Gravidez: o valproato está associado com potencial risco teratogênico ao feto em mulheres em idade fértil. Sendo assim, mulheres que forem iniciar ou já estejam em tratamento com TORVAL[®] CR devem receber aconselhamento neurológico especializado.

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

Pacientes diabéticos: o valproato de sódio é eliminado principalmente pelos rins, parcialmente na forma de corpos cetônicos; isso pode acarretar em resultados falso-positivos nos testes de urina de possíveis diabéticos.

Álcool: o consumo de álcool não é recomendado durante o tratamento com valproato.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e utilizar equipamentos

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

Os pacientes devem ser alertados quanto ao risco de sonolência transitória, especialmente em casos de politerapia anticonvulsiva ou quando associado com benzodiazepínicos.

Uso em populações especiais

Fertilidade, gravidez e lactação

Valproato não deve ser utilizado em crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes a menos que outros tratamentos tenham sido ineficazes ou não tolerados. Mulheres em idade fértil devem utilizar método contraceptivo durante o tratamento. Em mulheres planejando engravidar, todos os esforços devem ser feitos para trocar para um tratamento alternativo apropriado antes da concepção, se possível.

Risco de exposição durante gestação relacionada ao valproato

Tanto o tratamento com valproato de sódio quanto o tratamento associado estão relacionados a desfechos anormais da gestação. Dados disponíveis sugerem que o tratamento com valproato associado a outro medicamento para epilepsia está relacionado a risco aumentado de malformações congênitas do que o valproato em monoterapia.

Malformações congênitas

Dados de um estudo mostraram que crianças de mulheres epiléticas expostas a monoterapia de valproato durante a gestação sofreram malformações congênitas. Este risco é maior do que na população geral. O risco é dose dependente, mas a dose abaixo do limiar de risco não pode ser estabelecida.

Os tipos mais comuns de malformações incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, lábio leporino e fenda palatina, cranioestenose, defeitos cardíacos, renais e urogenitais, defeito

dos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio), e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas corporais.

Problemas de desenvolvimento

Dados mostraram que a exposição ao valproato durante a gestação pode causar eventos adversos sobre o desenvolvimento mental ou físico em crianças expostas. O risco parece ser dose dependente, mas a dose abaixo do limiar de risco não pode ser estabelecida baseada nos dados disponíveis. O período gestacional de risco para estes efeitos é incerto e a possibilidade de risco durante a gestação inteira não pode ser excluída.

Estudos em crianças pré-escolares expostas ao valproato durante a gestação mostraram um atraso no desenvolvimento inicial, tais como atraso na fala e caminhar, baixa habilidade intelectual, pobre habilidade linguística (fala e entendimento) e problemas de memória.

O quociente de inteligência (QI) medido em crianças em idade escolar (6 anos) com histórico de exposição ao valproato durante a gestação estava, em média, de 7-10 pontos abaixo daquelas expostas a outros antiepiléticos.

Embora a regra de fatores de confusão não possa ser excluída, há algumas evidências em crianças expostas ao valproato de que o risco de dano intelectual possa ser independente do QI materno.

Há dados limitados sobre os desfechos em longo prazo.

Os dados disponíveis mostram que crianças expostas ao valproato durante a gestação tem risco aumentado de desordem de espectro autista e autismo infantil se comparado a estudos com a população geral.

Dados limitados sugerem que crianças expostas ao valproato durante a gestação podem ser mais propensas a desenvolver sintomas de déficit de atenção/hiperatividade (TDHA).

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil

Se uma mulher planeja engravidar:

- Durante a gestação, podem ocorrer convulsões tônico-clônicas maternas e estado epiléptico com hipóxia com risco particular de morte da mãe e do bebê por nascer.
- O tratamento com valproato deve ser reavaliado em mulheres planejando engravidar ou que estão grávidas.
- Em mulheres planejando engravidar todos os esforços devem ser feitos para trocar para um tratamento alternativo apropriado antes da concepção, se possível.

A terapia com valproato não deve ser descontinuada sem a reavaliação dos benefícios e riscos do tratamento com valproato para a paciente por um médico experiente no tratamento de epilepsia. Se baseado em uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios, o tratamento com valproato for mantido durante a gravidez, recomenda-se que:

- seja administrada a menor dose efetiva e a dose diária dividida em várias doses pequenas para serem administradas durante o dia. O uso de formulações de liberação prolongada pode ser preferível a outros tratamentos a fim de evitar altos picos de concentração plasmática.

- suplementação de folato antes da gravidez pode diminuir o risco de defeitos do tubo neural em todas as gestações. Entretanto as evidências disponíveis não sugerem que o folato previna os defeitos de nascimento ou malformações devido a exposição ao valproato.

- seja instituído monitoramento pré-natal especializado de modo a detectar possíveis ocorrências de defeitos do tubo neural ou outras malformações.

Risco em recém-nascidos

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães tomaram valproato durante a gestação. Esta síndrome hemorrágica é relacionada a trombocitopenia (queda na contagem das células sanguíneas responsáveis pela coagulação), hipofibrinogenemia (diminuição da taxa de fibrinogênio no sangue) e/ou diminuição dos fatores de coagulação. Afibrinogenemia (ausência de fibrinogênio) também foi relatada e pode ser fatal. Entretanto, esta síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. Consequentemente, a contagem plaquetária, os níveis de fibrinogênio plasmático, o teste de coagulação e os fatores de coagulação devem ser investigados em recém-nascidos.

- Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos de mães que utilizaram valproato durante o terceiro trimestre de gravidez.

- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos de mães que utilizaram valproato durante a gravidez.

- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiper-excitabilidade, agitação, hipercinesia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães que utilizaram valproato no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato é excretado no leite humano. Foram notados transtornos hematológicos em recém-nascidos/crianças amamentadas por mães tratadas com valproato.

A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com divalproato de sódio deve ser feita levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Fertilidade: amenorreia (ausência de menstruação), ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato. 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.

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

- Risco associado ao valproato

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

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

Interações medicamentosas

Efeitos de TORVAL[®] CR em outros medicamentos

- *Antipsicóticos, inibidores de MAO, antidepressivos e benzodiazepínicos:* TORVAL[®] CR pode potencializar o efeito de outros psicotrópicos como antipsicóticos, inibidores de MAO,

antidepressivos e benzodiazepínicos; portanto, o acompanhamento clínico é aconselhado e a dose dos outros psicotrópicos deve ser ajustada quando necessário.

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

- *Lítio*: o valproato de sódio não tem efeito sobre os níveis séricos do lítio.

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

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

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

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

- *Lamotrigina*: TORVAL[®] CR pode reduzir o metabolismo de lamotrigina e aumentar sua meia-vida média em quase duas vezes; Esta interação pode levar ao aumento da toxicidade da lamotrigina, em particular *rash* cutâneo grave. Portanto, o monitoramento clínico é recomendado e a dose deve ser ajustada (reduzindo-se a dose de lamotrigina) quando apropriado.

- *Felbamato*: o ácido valproico pode diminuir a depuração média do felbamato em até 16%.

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

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

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

Efeitos de outros medicamentos em TORVAL[®] CR

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

Por outro lado, a combinação de felbamato e TORVAL® CR pode diminuir a depuração de 22% a 50% e consequentemente aumentar a concentração plasmática de ácido valproico. A dosagem de TORVAL® CR deve ser monitorada.

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

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

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

Antibióticos carbapenêmicos, como imipeném, panipenem e meropeném: diminuição no nível sanguíneo de ácido valproico foi relatado quando coadministrado com agentes carbapenêmicos resultando em diminuição de 60 – 100% nos níveis de ácido valproico dentro de 2 dias, por vezes acompanhado de convulsões. Devido ao rápido início e extensão da diminuição, a coadministração de agentes carbapenêmicos em pacientes estabilizados com ácido valproico deve ser evitada. Se o tratamento com estes antibióticos não puder ser evitado, recomenda-se monitorar cuidadosamente o nível sanguíneo de ácido valproico.

Colestiramina pode diminuir a absorção de TORVAL® CR.

Rifampicina pode diminuir os níveis sanguíneos de ácido valproico resultando em falta de efeito terapêutico. Portanto, pode ser necessário ajuste de dose quando TORVAL® CR for coadministrado com rifampicina.

Outras Interações

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

A administração concomitante de valproato e topiramato tem sido associada com encefalopatia e/ou hiperamonemia. Em pacientes em tratamento com estes dois medicamentos, recomenda-se cuidadoso monitoramento de sinais e sintomas em particular em pacientes sob risco tais como encefalopatia preexistente.

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

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.

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

10.

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da umidade. O comprimido deve ser consumido imediatamente após a retirada do blister.

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.

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

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

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.

11. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

12.

Os comprimidos de TORVAL[®] CR devem ser administrados oralmente e consumidos imediatamente após a retirada do blister.

TORVAL[®] CR é uma formulação de liberação controlada que reduz concentrações de pico e assegura concentração plasmática constante durante o dia.

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

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

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

Dosagem

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

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

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

Idosos: apesar da farmacocinética do valproato de sódio e ácido valproico ser alterada em idosos, sua significância clínica é limitada e a dose deve ser determinada pelo controle das convulsões. O volume de distribuição é aumentado nos idosos e devido à reduzida ligação a

albumina sérica, a proporção de fármaco livre aumenta. Isso influi na interpretação clínica de níveis plasmáticos de ácido valproico.

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

Pacientes com insuficiência hepática: os salicilatos não devem ser utilizados juntos com TORVAL® CR, pois utilizam a mesma via metabólica (vide item O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática resultando em fatalidades, ocorreu em pacientes cujo tratamento incluía ácido valproico (vide item O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Os salicilatos não devem ser usados em crianças com menos de 16 anos de idade. Além disso, o uso concomitante de TORVAL® CR em crianças com menos de 3 anos de idade pode aumentar o risco de toxicidade hepática (vide item O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes

Valproato deve ser iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento de epilepsia. O tratamento só deve ser iniciado se outros tratamentos foram ineficazes ou não tolerados e os benefícios e riscos devem ser cuidadosamente reconsiderados em revisões periódicas do tratamento. O valproato deve ser preferencialmente prescrito como monoterapia com a menor dose efetiva, se possível como formulação de liberação prolongada para evitar picos de concentrações plasmáticas. A dose diária deve ser dividida em pelo menos duas doses unitárias.

Tratamento Combinado

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

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

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

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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

14.

Em caso de esquecimento de administração da dose, o paciente deve tomar a dose omitida de TORVAL® CR assim que se lembrar. Se for perto da próxima tomada, pular a dose esquecida e prosseguir com o horário regular da dosagem. Nunca tomar dose em duplicata do medicamento para compensar a dose esquecida.

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

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

16.

A seguinte taxa de frequência é utilizada, quando aplicável:

Muito comum $\geq 1\%$; Comum ≥ 1 e $\leq 10\%$; Incomum $\geq 0,1$ e $\leq 1\%$; Raro $\geq 0,01$ e $\leq 0,1\%$; Muito raro $\geq 0,01\%$; Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Malformações congênitas e problemas de desenvolvimento: vide item Fertilidade, Gravidez e Lactação - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?.

Distúrbios hepato-biliares:

Comum: problemas do fígado.

Danos hepáticos graves, incluindo insuficiência hepática por vezes resultando em fatalidade, foram relatados. O aumento de enzimas hepáticas é comum, especialmente no início do tratamento, e pode ser transitório.

Distúrbios gastrintestinais:

Muito comum: enjoo.

Comum: dor no estômago, diarreia.

Os três eventos adversos supracitados ocorrem com frequência no início do tratamento, mas normalmente desaparecem após alguns dias sem a interrupção do tratamento. Esses problemas em geral podem ser resolvidos ingerindo TORVAL® CR juntamente ou após a alimentação.

Incomum: pancreatite (inflamação no pâncreas), por vezes letal (vide item O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Distúrbios do sistema nervoso:

Muito comum: tremor.

Comum: sintomas extrapiramidais (síndrome que provoca falta de coordenação motora, desequilíbrio e perda do controle sobre o movimento muscular), estupor* (níveis anormais de consciência), sonolência, convulsão*, prejuízo da memória, dor de cabeça, nistagmo (movimentação involuntária dos olhos).

Incomum: coma*, encefalopatia (conjunto de sintomas incapacitantes permanentes, resultantes de danos a áreas do cérebro), letargia* (vide abaixo), parkinsonismo reversível, ataxia (falta de coordenação nos movimentos voluntários), parestesia (sensações anormais).

Raro: demência reversível associada à atrofia cerebral reversível, disfunção cognitiva.

Sedação foi ocasionalmente relatada, em geral quando em combinação com outros anticonvulsivos. Na monoterapia a sedação ocorreu no início do tratamento ou em raras ocasiões e geralmente é transitório.

* Foram relatados casos raros de letargia (moleza), ocasionalmente progredindo ao estupor e algumas vezes associados a alucinações ou convulsões. Encefalopatia e coma foram observados

apenas muito raramente. Esses casos foram frequentemente associados a uma dose inicial muito alta ou a um aumento muito rápido da dose, ou ainda ao uso concomitante de outros anticonvulsivantes, especialmente o fenobarbital ou topiramato. Em geral, foram reversíveis com a interrupção do tratamento ou redução da dosagem.

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

Distúrbios psiquiátricos:

Comum: estado confusional, agressão*, agitação*, distúrbio na atenção*.

Raro: comportamento anormal*, hiperatividade psicomotora*, disfunção de aprendizado*.

* Estes eventos adversos são principalmente observados na população pediátrica.

Distúrbios metabólicos:

Comum: hiponatremia (redução do sódio sanguíneo).

Raro: hiperamonemia* (excesso de amônia no organismo).

* Casos de hiperamonemia isolada e moderada sem alteração em testes de função hepática podem ocorrer, estes são geralmente transitórios e não devem levar à interrupção do tratamento. Entretanto, podem se manifestar clinicamente como vômito, ataxia e diminuição gradual de consciência. Hiperamonemia associada a sintomas neurológicos também foi relatada.

Distúrbios endócrinos:

Incomum: Síndrome da Secreção inapropriada de ADH (alteração na liberação do hormônio antidiurético).

Raro: hipotireoidismo (diminuição da função da glândula tireoide).

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo:

Comum: anemia, trombocitopenia (diminuição das plaquetas do sangue).

Incomum: pancitopenia (diminuição de todas as células do sangue), leucopenia (redução de células de defesa no sangue). O quadro sanguíneo retornou ao normal quando o uso do medicamento foi interrompido.

Raro: insuficiência da medula óssea, incluindo aplasia de células vermelhas, agranulocitose (ausência de células de defesa), anemia macrocítica, macrocitose.

Reduções isoladas de fibrinogênio ou aumentos reversíveis de tempo de sangramento foram relatadas, em geral sem sinais clínicos associados e especialmente com doses altas (TORVAL[®] CR) tem um efeito inibitório sobre a segunda fase da agregação de plaquetas. Contusões ou sangramentos espontâneos são indicações de que o uso do medicamento deve ser suspenso até que se realizem maiores investigações.

Distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos:

Comum: hipersensibilidade, alopecia (perda de cabelo) transitória e ou dose relacionada.

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

Incomum: angioedema (inchaço das partes mais profundas da pele ou da mucosa, geralmente de origem alérgica), *rash* (vermelhidão da pele).

Hirsutismo (excesso de pelos) e acne foram relatados apenas muito raramente.

Raro: necrólise epidérmica tóxica (descamação grave da camada superior da pele), síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme (lesões avermelhadas na pele e mucosas, às vezes com bolhas e ulcerações), *rash* medicamentoso com eosinofilia e síndrome de sintomas sistêmicos (DRESS).

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas:

Comum: dismenorreia (menstruação dolorosa).

Incomum: amenorreia (ausência da menstruação).

Raro: infertilidade masculina, ovários policísticos.

Muito raramente ocorreu ginecomastia.

Distúrbios vasculares:

Comum: hemorragia.

Incomum: vasculite (inflamação dos vasos).

Distúrbios do ouvido e labirinto:

Comum: surdez, entretanto uma relação de causa e efeito não foi estabelecida.

Distúrbios urinários e renais:

Raro: enurese (incontinência urinária), síndrome de Falconi reversível (defeito na função tubular renal proximal levando a glicosúria, amino acidúria, fosfatúria e uricosúria) associada à terapia com TORVAL[®] CR, porém o modo de ação ainda não foi elucidado.

Distúrbios gerais e condições do local de administração:

Incomum: edema periférico não severo (inchaço nas extremidades).

Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conectivo:

Incomum: diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia (perda de massa óssea), osteoporose (afinamento e enfraquecimento dos ossos) e fraturas em pacientes em tratamento em longo prazo com valproato de sódio. O mecanismo pelo qual o valproato afeta o metabolismo ósseo não foi elucidado.

Raro: lúpus eritematoso sistêmico (tipo de reumatismo).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

Incomum: efusão pleural.

Investigacional:

Comum: aumento de peso*.

Raro: diminuição dos fatores de coagulação (pelo menos um), teste de coagulação anormal (tais como tempo de protrombina prolongado, prolongamento do tempo da tromboplastina parcial ativada, tempo de trombina prolongada, INR prolongada).

* aumento de peso deve ser cuidadosamente monitorado uma vez que este é um fator de risco para a síndrome de ovários policísticos.

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos):

Raro: síndrome mielodisplásica (diminuição da produção das células da medula óssea com potencial para se transformar em leucemia).

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.

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

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

Sinais de superdose massiva, ou seja, concentrações plasmáticas 10 a 20 vezes superiores ao nível terapêutico máximo, geralmente incluem depressão do sistema nervoso central ou coma com hipotonia muscular, hiporreflexia, miose, função respiratória debilitada e acidose metabólica. A recuperação do paciente é comum, entretanto algumas fatalidades ocorreram após superdoses massivas.

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

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

Hemodiálise e hemoperfusão já foram usadas com sucesso.

A naloxona foi utilizada com sucesso em alguns casos isolados, por vezes associada a carvão ativado administrado oralmente.

Em caso de superdose massiva, hemodiálise e hemoperfusão foram utilizadas com sucesso.

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

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0018

Farmacêutica Responsável: Dra. Ana Carolina P. Forti – CRF-SP nº 47.244

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Indrad - Índia

OU

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Baddi - Índia

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Av. Tamboré, 1180 - Módulos A3, A4, A5 e A6

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

SAC: 0800.7708818

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/02/2022.



BU-10

Anexo B
Histórico de alteração para a bula²⁰

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
Versão atual	Versão atual	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/01/2022	0229368/22-1	AE - Alteração - medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora- endereço matriz	10/02/2022	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos
06/01/2021	0067106/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (004-21)	-	-	-	-	Reações Adversas	VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos
18/03/2020	0819277/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (073-20)	05/09/2018	0868129/18-5	Inclusão de nova apresentação comercial	14/01/2019	Apresentações e Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos
14/08/2018	0799263/18-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (302-18)	27/06/2018	0514385/18-3 0514402/18-7	Alteração na AFE/AE - Responsável técnico	27/06/2018	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 10 e 30 comprimidos

06/04/2018	0266688/18-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (099-18)	02/03/2018	0160848/18-7 / 0160855/18-0	Alteração na AFE/AE - Responsável técnico	02/03/2018	Identificação do Medicamento e Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 10 e 30 comprimidos
17/08/2017	17733453/17-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (163-17)	11/10/2016	2380246/16-4	Inclusão de nova apresentação comercial	24/07/2017	Apresentações e Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 10 e 30 comprimidos
03/10/2016	2349571/16-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (364-16)	28/06/2016	1995004/16-7	Alteração na AE - Responsável técnico	28/06/2016	Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 30 comprimidos

31/03/2016	1434855/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (103-16)	14/01/2016	1165273/16-0	AFE - Alteração endereço da Sede	01/02/2016	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento?, Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?, Como devo usar este medicamento?, Quais os males que este medicamento pode me causar?, Dizeres Legais. VPS: Resultados de eficácia, Advertências e Precauções, Cuidados de armazenamento do medicamento, Posologia e Modo de usar e Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 30 comprimidos
31/07/2015	0685093/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (185-15)	-	-	-	-	Composição, Quando não devo usar este medicamento?, O que devo saber antes de usar este medicamento?, Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Resultados de eficácia, Características farmacológicas, Advertências e precauções, Interações medicamentosas, Posologia e modo de usar, Reações Adversas e Superdose.	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 30 comprimidos
10/09/2014	0748637/14-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (357-14)	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 30
22/08/2014	0695266/14-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (321-14)	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg: embalagens contendo 30

22/04/2014	0303870/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (140-14)	-	-	-	-	Dizeres Legais - Alteração de Responsável Técnico.	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg; embalagens contendo 30
08/04/2013	0264252/13-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (085-13)	-	-	-	-	Dizeres Legais - Inclusão de novo local de fabricação - Baddi	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg; embalagens contendo 30
08/04/2013	0264009/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 (084-13)	-	-	-	-	Atualização de texto de bula conforme RDC 47/2009.	VP e VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300mg e 500mg; embalagens contendo 30

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

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

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

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

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