**Folheto informativo: Informação para o utilizador**

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Diplexil 200 mg comprimidos revestidos**
**Diplexil 500 mg comprimidos gastrorresistentes**
**Diplexil 200 mg/ml Solução oral**
Valproato de sódio

**AVISO**
Diplexil, valproato de sódio pode prejudicar gravemente o feto quando tomado durante a gravidez. Se é uma mulher em idade fértil, deve utilizar um método de controlo de natalidade eficaz (contraceção) sem interrupções durante todo o período de tratamento com Diplexil. O seu médico irá discutir isto consigo, mas deve também seguir o conselho da secção 2 deste folheto.
Marque uma consulta urgente com o seu médico se quer ficar grávida ou se pensa que pode estar grávida.

Não pare de tomar Diplexil a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer uma vez que a sua doença pode piorar.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.**
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
-Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**
1. O que é Diplexil e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Diplexil
3. Como tomar Diplexil
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Diplexil
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

## 1. O que é Diplexil e para que é utilizado

O Diplexil é um medicamento utilizado no tratamento de vários tipos de manifestações epiléticas. Ao receitar-lhe Diplexil, o seu médico diagnosticou-lhe uma das seguintes situações:
-Epilepsias generalizadas e parciais:
-Generalizadas primárias: Pequeno Mal, Grande Mal, epilepsias mioclónicas.

-Parciais: simples e complexas.
-Generalizadas secundárias: Síndroma de Lennox-Gastaut, Síndroma de West.
-Formas mistas.
-Epilepsias especiais:
-Convulsões febris na criança.
-Privação do sono.
-Alterações do comportamento associados à epilepsia.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Diplexil

### Não tome Diplexil

-Se tem alergia (hipersensibilidade) ao valproato de sódio (substância ativa do Diplexil) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6);
- Se teve ou tem uma doença de fígado e/ou sofre de problemas graves de fígado ou pâncreas;
- Se tem (ou algum familiar próximo) antecedentes de hepatite grave, especialmente se for causada por medicamentos;
- Se sofre de porfíria, uma doença na qual há aumento da produção e excreção de porfirinas (pigmento vermelho de ferro livre) na urina e nas fezes;
- Se tem perturbações da coagulação sanguínea ou um número reduzido de plaquetas, isto é sangramento anormal ou tendência para causar hematomas mais facilmente;
- Se tem uma doença mitocondrial (exemplo: síndrome de Alpers-Huttenlocher) causada por um problema genético;
- Se sofre de alterações no ciclo da ureia (uma determinada alteração metabólica);
- Se tem uma deficiência de carnitina (uma doença metabólica muito rara) que não está tratada;
- Se está grávida, não deve utilizar Diplexil para a epilepsia, a não ser que nenhum outro tratamento resulte;
- Se é uma mulher que pode engravidar, não deve tomar Diplexil para a epilepsia a não ser que utilize um método de controlo de natalidade eficaz (contraceção) durante todo o período de tratamento com Diplexil. Não pare de tomar Diplexil ou a sua contraceção, até discutir isto com o seu médico. O seu médico irá aconselhá-la melhor (ver secção abaixo “Gravidez, amamentação e fertilidade – Conselho importante para a mulher”).

CONTACTE IMEDIATAMENTE UM MÉDICO:
- Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme e angioedema, em associação com o tratamento com valproato. Procure assistência médica imediatamente se notar algum dos sintomas relacionados com estas reações cutâneas graves descritas na secção 4.

### Advertência e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Diplexil.

<u>Tome especial cuidado com Diplexil:</u>
- Se você ou a sua criança adoeceram subitamente nos primeiros 6 meses de tratamento, principalmente em caso de vómitos repetidos, cansaço extremo, dor nas pernas, sonolência, fraqueza, indiferença, perda de apetite, dor abdominal superior, náuseas, aversão aos alimentos habitualmente consumidos, aversão ao valproato de sódio, icterícia (amarelecimento da pele ou do branco dos olhos), inchaço das pernas,

agravamento da epilepsia ou sensação geral de doença. Contacte imediatamente o seu médico. O Diplexil pode afetar o fígado (e raramente o pâncreas) num número reduzido de doentes;
- O risco de lesão do fígado está aumentado se o Diplexil for tomado por crianças com menos de 3 anos de idade, em pessoas que tomam outros medicamentos antiepiléticos ao mesmo tempo ou que sofram de outras doenças neurológicas ou metabólicas e casos graves de epilepsia;
- Se você ou o seu filho que está a tomar Diplexil desenvolver problemas de equilíbrio e coordenação, se sentir letárgico ou menos alerta, vomitar, informe imediatamente o seu médico. Isto pode ser devido ao aumento da quantidade de amónia no sangue;
- Especialmente se a sua criança tem menos de 3 anos, o Diplexil não deverá ser administrado em simultâneo com outros medicamentos que contenham na sua composição ácido acetilsalicílico (aspirina);
- Se sofre de lesões da medula óssea;
- Se tem uma doença por deficiência enzimática hereditária rara;
- Se suspeitar de perturbação do ciclo da ureia, devem realizar-se exames do metabolismo antes de tomar Diplexil porque existe risco de aumento da amónia no sangue (hiperamonemia);
- Se os seus rins não estão a funcionar adequadamente;
- Se tem um teor demasiado baixo de proteínas no sangue;
- Se tem uma doença generalizada, específica do seu sistema imunitário (lúpus eritematoso sistémico);
- Se for fazer um tratamento dentário ou uma cirurgia. Nestes casos, antes de fazer estas intervenções deve informar o seu médico que está a tomar este medicamento;
- Se engordar, uma vez que o seu apetite pode aumentar;
- Se notar uma alteração no seu período, isto pode ser um sinal de uma doença chamada síndrome dos ovários poliquísticos;
- Se ocorrer hemorragia inesperadamente ou se tiver tendência para fazer hematomas (nódoas negras);
- Se sabe da existência de uma doença mitocondrial na sua família causada por um problema genético;
- Se tem falta de uma enzima chamada carnitina-palmitoil transferase (CPT) tipo II e sente uma dor muscular intensa, pois isso pode ser um sinal de lesão nos músculos;
- Se alguma vez desenvolveu uma erupção cutânea grave ou descamação da pele, formação de bolhas e/ou feridas na boca após tomar valproato.

Por favor, consulte o seu médico, mesmo que estas situações tenham ocorrido no passado.

Em doentes diabéticos, o valproato de sódio pode originar falsos positivos nos testes de urina (para cetose).

Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com antiepiléticos como o Diplexil teve pensamentos de autoagressão (magoarem a si próprios) ou de suicídio (pôr termo à própria vida). Se a qualquer momento tiver estes pensamentos deve contactar imediatamente o seu médico.
Pode achar útil dizer a um parente ou amigo próximo que está deprimido ou ansioso, e pedir-lhes para lerem este folheto. Pode pedir-lhes para dizerem se acham que a sua depressão ou ansiedade está a piorar, ou se estão preocupados com alterações no seu comportamento.

O tratamento com Diplexil necessita de monitorização cuidadosa através da realização de exames sanguíneos regulares como o hemograma (controlo das células sanguíneas) incluindo as plaquetas, função hepática e pancreática. É importante que realize estes testes. Isto é fundamental principalmente no início do tratamento.

Diplexil pode provocar aumento dos níveis de amónia no sangue (ver também secção 4 "Efeitos indesejáveis possíveis"). Se tiver sintomas como apatia, sonolência, vómitos, pressão arterial baixa ou agravamento da epilepsia, contacte o seu médico.

Tal como acontece com outros medicamentos antiepiléticos, alguns doentes podem sentir agravamento das crises com Diplexil.

**Outros medicamentos e Diplexil**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Outros medicamentos que têm efeito sobre o Diplexil:

O efeito do Diplexil pode ser reduzido se for tomado em conjunto com outros medicamentos, tais como:
- antiepiléticos (fenobarbital, primidona, fenitoína e carbamazepina),
- mefloquina (utilizada na prevenção da malária),
- rifampicina (antibiótico utilizado no tratamento da tuberculose),
- fluoxetina (antidepressivo),
- colestiramina (utilizada para o colesterol elevado),
- agentes carbapenemos (antibiótico usado para tratar infeções bacterianas). Deve-se evitar tomar simultaneamente o ácido valpróico com os carbapenemos, porque estes diminuem o efeito do valproato,
- medicamentos para o tratamento de infeções por VIH (inibidores da protease tais como lopinavir ou ritonavir),
- medicamentos que contêm estrogénio (incluindo contracetivos de administração oral),
- metamizol (utilizado para tratar a dor e a febre),
- metotrexato (utilizado para tratar o cancro e doenças inflamatórias).

O efeito ou os efeitos indesejáveis do Diplexil podem ser intensificados se for tomado em conjunto com outros medicamentos, tais como:
- felbamato (antiepiléptico),
- ácido acetilsalicílico (utilizado para tornar o sangue mais fluido e para tratamento da dor ou febre),
- cimetidina (utilizada no tratamento de úlceras gástricas),
- fluoxetina (um antidepressivo),
- eritromicina (antibiótico).

O efeito do Diplexil sobre outros medicamentos:

O Diplexil pode intensificar o efeito ou os efeitos indesejáveis de outros medicamentos, tais como:
- outros antiepiléticos (fenobarbital, primidona, fenitoína, lamotrigina, felbamato, etossuximida, carbamazepina, rufinamida),
- varfarina (utilizada para tornar o sangue mais líquido),

- ácido acetilsalicílico (utilizado para tornar o sangue mais fluido ou para tratamento da dor ou febre),
- nimodipina (utilizada para aumentar a circulação sanguínea no cérebro),
- zidovudina (usado para combater vírus específicos),
- barbitúricos (comprimidos para dormir),
- benzodiazepinas (comprimidos para dormir, por exemplo diazepam, lorazepam, clonazepam),
- antidepressivos e medicamentos para tratar psicoses,
- propofol (utilizado para anestesia ou para sedação durante procedimentos cirúrgicos ou de diagnóstico),
- clozapina (para tratar problemas de saúde mental).

Diplexil pode reduzir o efeito de outros medicamentos, tais como:
- olanzapina (medicamento utilizado para o tratamento de perturbações psiquiátricas).

Outros medicamentos que requerem precaução:
- Se tomado ao mesmo tempo que o lítio, as concentrações de ambos os fármacos no sangue podem ser afetados.
- Se tomado ao mesmo tempo que o topiramato (antiepilético) em alguns casos a concentração de amónia aumentou com ou sem o aparecimento de encefalopatia.
- Se tomado ao mesmo tempo que a codeína, uma vez que o Diplexil pode afetar os níveis de codeína no seu sangue.
- Se tomado simultaneamente com a lamotrigina, poderá haver um risco aumentado de reações na pele com esta associação.
- Se tomado simultaneamente com clonazepam podem ocorrer estados de ausência em doentes com história de crises que envolvam curtos períodos de falta de resposta (crises de ausência).
- Se tomado simultaneamente com acetazolamida (medicamento para o tratamento da pressão ocular elevada, isto é glaucoma) pode haver risco aumentado de lesão cerebral devido aos níveis elevados de amónia no sangue.
- Se tomado simultaneamente com quetiapina (medicamento para o tratamento de perturbações psiquiátricas), aumenta a probabilidade de redução no número de glóbulos brancos.
- Em associação com sertralina (antidepressivo) e risperidona (neuroléptico) ocorreu, num doente com transtorno mental, incapacidade de movimento acompanhada de comportamento anormal e estupor.
- Se tomado simultaneamente com alguns anti-infeciosos que contêm pivalato (por exemplo: pivampicilina, adefovir dipivoxil).
- É possível que outros medicamentos que afetam o fígado (incluindo álcool), possam aumentar o risco de lesões com o valproato.

**Diplexil com alimentos, bebidas e álcool**
Tome Diplexil durante ou depois da refeição, especialmente se sofre de indigestão.
Não deve beber álcool enquanto toma Diplexil. O valproato pode potencializar os efeitos depressivos do álcool sobre o sistema nervoso central (SNC), por isso, é necessário reduzir a ingestão de bebidas alcoólicas.
É possível que o álcool aumente o risco de lesões no fígado do valproato.

**Gravidez, amamentação e fertilidade**
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

**Conselho importante para a mulher**

• Se está grávida, não deve utilizar Diplexil para a epilepsia, a não ser que nenhum outro tratamento resulte.
• Se é uma mulher que pode engravidar, não deve tomar Diplexil para a epilepsia a não ser que utilize um método de controlo de natalidade eficaz (contraceção) durante todo o período de tratamento com Diplexil. Não pare de tomar Diplexil ou a sua contraceção, até discutir isto com o seu médico. O seu médico irá aconselhá-la melhor.

Riscos do valproato quando tomado durante a gravidez (independentemente da doença para a qual o valproato é utilizado)

• Fale com o seu médico imediatamente se está a pensar engravidar ou se está grávida.
• O valproato apresenta risco se for tomado durante a gravidez. Quanto mais elevada for a dose, maiores os riscos, mas todas as doses têm um risco, incluindo quando o valproato é usado em combinação com outros medicamentos para tratar a epilepsia.
• Pode causar sérios defeitos congénitos e pode afetar a forma como a criança se desenvolve à medida que cresce. Os defeitos congénitos reportados com maior frequência incluem espinha bífida (onde os ossos da coluna vertebral não estão desenvolvidos devidamente); malformações faciais e cranianas; malformações do coração, do rim, do trato urinário e dos órgãos sexuais; defeito dos membros e malformações múltiplas associadas, afetando vários órgãos e partes do corpo. Defeitos congénitos podem resultar em deficiências que podem ser graves.
• Foram reportados problemas auditivos ou surdez em crianças expostas a valproato durante a gravidez.
• Foram reportadas malformações oculares em associação com outras malformações congénitas em crianças expostas ao valproato durante a gravidez. Estas malformações oculares podem afetar a visão.
• Se tomar valproato durante a gravidez tem um risco maior em relação às outras mulheres grávidas de ter uma criança com defeitos congénitos que requerem tratamento médico. Como o valproato tem sido utilizado há tantos anos, sabe-se que nas mulheres que tomam valproato cerca de 11 bebés em cada 100 terão defeitos congénitos. Isto compara-se com 2 a 3 bebés em cada 100 nascimentos em mulheres que não têm epilepsia.
• Estima-se que até 30-40% das crianças no pré-escolar, cujas mães tenham tomado valproato durante a gravidez, possam vir a ter problemas de desenvolvimento na infância. As crianças afectadas podem ter um andar e fala mais lentos, ser intelectualmente menos capazes do que as outras crianças e ter dificuldade com a linguagem e memória.
• Os distúrbios do espectro autista são mais frequentemente diagnosticados em crianças expostas ao valproato durante a gravidez e há algumas evidências de que as crianças expostas ao valproato durante a gravidez estão em maior risco de desenvolver sintomas de Perturbação da Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA).
• Se tomar valproato durante a gravidez, o seu bebé poderá ter um peso inferior ao esperado para a sua idade à nascença. Nas mulheres que tomam valproato, cerca de 11 a 15 bebés em cada 100 podem ter um peso inferior ao esperado para a sua idade à nascença. Isto compara-se com 5 a 10 bebés em cada 100 nascimentos em mulheres da população em geral.
• Antes de lhe prescrever este medicamento, o seu médico irá explicar-lhe o que pode acontecer ao seu bebé se engravidar enquanto está a tomar valproato. Se decidir mais

tarde que quer engravidar, não deve parar de tomar o seu medicamento ou o seu método de contraceção até ter discutido isso com o seu médico.
• Se é pai ou cuidador de uma criança do sexo feminino tratada com valproato, deve entrar em contacto com o médico, quando a sua criança tiver a primeira menstruação enquanto toma valproato.
• Questione o seu médico sobre a toma de ácido fólico quando tentar engravidar. O ácido fólico pode diminuir, no geral, o risco de espinha bífida e aborto prematuro que existe em qualquer gravidez. No entanto, é pouco provável que reduza o risco de defeitos congénitos associados à toma de valproato.

Por favor, escolha e leia a situação que se aplica a si de todas as situações descritas abaixo:

O ESTOU A INICIAR O TRATAMENTO COM DIPLEXIL
O ESTOU A TOMAR DIPLEXIL E NÃO ESTOU A PLANEAR ENGRAVIDAR
O ESTOU A TOMAR DIPLEXIL E A PLANEAR ENGRAVIDAR
O ESTOU GRÁVIDA E A TOMAR DIPLEXIL

## ESTOU A INICIAR O TRATAMENTO COM DIPLEXIL

Se é a primeira vez que lhe foi prescrito Diplexil o seu médico ter-lhe-á explicado os riscos para o feto no caso de engravidar. Uma vez que pode engravidar, terá de garantir que utiliza um método contracetivo eficaz sem interrupção durante o seu tratamento com Diplexil. Fale com o seu médico ou clínica de planeamento familiar se precisar de aconselhamento sobre contraceção.

**Mensagens-chave:**
• A gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com Diplexil através do resultado de um teste de gravidez, confirmado pelo seu médico.
• Deve utilizar um método de controlo de natalidade efetivo (contraceção) durante todo o período de tratamento com Diplexil.
• Deve discutir os métodos de controlo de natalidade (contraceção) apropriados com o seu médico. O seu médico irá dar-lhe informação sobre prevenção da gravidez e poderá referenciá-la a um especialista para aconselhamento de controlo de natalidade.
• Alguns medicamentos contracetivos de administração oral (medicamentos contracetivos que contêm estrogénio) podem diminuir os níveis de valproato no sangue. Certifique-se de que fala com o seu médico sobre o método de contraceção (controlo de natalidade) que é mais adequado para si.
• Deve ter consultas regulares (pelo menos anuais) com um especialista experiente no tratamento de epilepsia. Durante a consulta o seu médico irá garantir que tem consciência e que compreendeu todos os riscos e conselhos relacionados com o uso de valproato durante a gravidez.
• Avise o seu médico se planeia engravidar.
• Avise o seu médico imediatamente se ficar grávida ou se pensa que pode estar grávida.

## ESTOU A TOMAR DIPLEXIL E NÃO ESTOU A PLANEAR ENGRAVIDAR

Se está a continuar o tratamento com Diplexil mas não planeia engravidar, certifique-se de que está a utilizar um método de contraceção eficaz sem interrupção durante

todo o tratamento com Diplexil. Fale com o seu médico ou clínica de planeamento familiar se precisar de aconselhamento sobre contraceção.

**Mensagens-chave:**
• Deve utilizar um método de controlo de natalidade eficaz (contraceção) durante todo o tratamento com Diplexil.
• Deve discutir métodos de contraceção (controlo de natalidade) com o seu médico. O seu médico irá fornecer-lhe informação sobre prevenção da gravidez e poderá referenciá-la a um especialista para aconselhamento sobre controlo de natalidade.
• Alguns medicamentos contracetivos de administração oral (medicamentos contracetivos que contêm estrogénio) podem diminuir os níveis de valproato no sangue. Certifique-se de que fala com o seu médico sobre o método de contraceção (controlo de natalidade) que é mais adequado para si.
• Deve ter consultas regulares (pelo menos anuais) com um especialista experiente no tratamento de epilepsia. Durante a consulta o seu médico irá certificar-se de que está consciente e que compreendeu todos os riscos e conselhos relacionados com a utilização do valproato durante a gravidez.
• Avise o seu médico se planeia engravidar.
• Avise o seu médico imediatamente se ficar grávida ou se pensa que pode estar grávida.

## ESTOU A TOMAR DIPLEXIL E A PLANEAR ENGRAVIDAR

Se planeia engravidar, marque primeiro uma consulta com o seu médico.

Não pare de tomar Diplexil ou a sua contraceção, até ter discutido isto com o seu médico. O seu médico irá aconselhá-la melhor.

Os bebés nascidos de mães que tomaram valproato têm um sério risco de defeitos congénitos e problemas de desenvolvimento que podem ser seriamente debilitantes. O seu médico irá encaminhá-la para um especialista com experiência no tratamento da epilepsia, para que as opções de tratamento alternativas possam ser avaliadas no início. O seu especialista pode colocar vários planos de ação para que a sua gravidez decorra da forma mais tranquila possível e para que os riscos para si e para o feto sejam reduzidos o mais possível.

O seu especialista pode decidir alterar a dose de Diplexil ou alterar para outro medicamento, ou parar o tratamento com Diplexil, muito tempo antes de engravidar – isto é para garantir que a sua doença está estabilizada.

Questione o seu médico sobre a toma de ácido fólico quando planear engravidar. O ácido fólico pode diminuir em geral o risco de espinha bífida e aborto prematuro que existe em todas as gravidezes. No entanto, é pouco provável que vá reduzir o risco de defeitos congénitos associados ao uso de valproato.

**Mensagens-chave:**
• Não pare de tomar Diplexil a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer.
• Não pare de utilizar os métodos de controlo de natalidade (contraceção) antes de ter falado com o seu médico e terem trabalhado juntos num plano para garantir que a sua doença está controlada e que os riscos para o feto são reduzidos.

• Marque primeiro uma consulta com o seu médico. Durante esta consulta o seu médico irá garantir que está consciente e que compreendeu todos os riscos e conselhos relacionados com o uso de valproato durante a gravidez.
• O seu médico irá tentar alterar para outro medicamento, ou parar o tratamento com Diplexil muito tempo antes de engravidar.
• Marque uma consulta urgente com o seu médico se está grávida ou se pensa que pode estar grávida.

## ESTOU GRÁVIDA E A TOMAR DIPLEXIL

Não pare de tomar Diplexil, a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer porque pode piorar a sua doença. Marque uma consulta urgente com o seu médico se está grávida ou se pensa que pode estar grávida. O seu médico irá aconselhá-la melhor.

Bebés que nasçam de mães que tomaram valproato têm um risco sério de defeitos congénitos e problemas de desenvolvimento que podem ser seriamente debilitantes.

Será referenciada a um especialista experiente no tratamento de epilepsia, para que possam ser avaliadas alternativas de tratamento.

Em circunstâncias excecionais quando Diplexil é a única alternativa terapêutica disponível durante a gravidez, irá ser monitorizada de muito perto para gerir o seu estado e verificar o desenvolvimento do feto. Você e o seu parceiro poderão receber aconselhamento e apoio sobre a exposição ao valproato na gravidez.

Questione o seu médico sobre a toma de ácido fólico. O ácido fólico pode diminuir em geral o risco de espinha bífida e aborto prematuro que existe em todas as gravidezes. No entanto, é pouco provável que vá reduzir o risco de defeitos congénitos associados ao uso de valproato.

**Mensagens-chave:**
• Marque uma consulta urgente com o seu médico se está grávida ou pensa que pode estar grávida.
• Não pare de tomar Diplexil a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer.
• Certifique-se de que é referenciada para um especialista em tratamento de epilepsia para avaliar a necessidade de opções de tratamento alternativas.
• Deverá receber aconselhamento sobre os riscos de Diplexil durante a gravidez, incluindo teratogenicidade e efeitos no desenvolvimento nas crianças.
• Certifique-se de que é referenciada para um especialista para monitorização pré-natal para detetar possíveis ocorrências de malformações.

Certifique-se de que lê o guia do doente que irá receber do seu médico. O seu médico irá discutir o Formulário Anual de Reconhecimento de Risco e irá pedir-lhe para o assinar e guardar. Irá também receber o cartão do doente pelo seu farmacêutico para lhe relembrar dos riscos do valproato na gravidez.

**Amamentação**
O valproato de sódio é excretado no leite materno em pequenas quantidades. Fale com o seu médico se estiver a amamentar o seu bebé.

**Conselho importante para os doentes do sexo masculino**

Riscos potenciais relacionados com a toma de valproato nos 3 meses anteriores à conceção de uma criança

Um estudo sugere um possível risco de perturbações do movimento e do desenvolvimento mental (problemas no desenvolvimento durante a infância) em crianças concebidas por pais tratados com valproato nos 3 meses anteriores à conceção. Neste estudo, cerca de 5 crianças em 100 que nasceram de pais tratados com valproato apresentaram essas perturbações, em comparação com cerca de 3 crianças em 100 que nasceram de pais tratados com lamotrigina ou levetiracetam (outros medicamentos que podem ser utilizados para tratar a sua doença).

Outros estudos não sugeriram um risco acrescido de perturbações do desenvolvimento mental (problemas com o desenvolvimento na primeira infância) em crianças nascidas de pais tratados com valproato nos 3-4 meses anteriores à conceção. Nestes estudos, o risco foi semelhante ao das crianças de pais tratados com lamotrigina ou levetiracetam antes da conceção.

As diferenças na forma como estes estudos foram concebidos podem explicar os diferentes resultados. De um modo geral, desconhece-se se o eventual risco de perturbações do desenvolvimento infantil é causado pelo próprio valproato ou por outros fatores, como a situação clínica subjacente do pai.

Como medida de precaução, o seu médico irá discutir consigo:
- O risco potencial em crianças nascidas de pais tratados com valproato
- A necessidade de considerar uma contraceção eficaz (controlo de natalidade) para si e para a sua parceira, durante o tratamento e durante 3 meses após a interrupção do tratamento
- A necessidade de consultar o seu médico quando estiver a planear conceber uma criança e antes de interromper a contraceção (controlo de natalidade)
- A possibilidade de outros tratamentos, que podem ser utilizados para tratar a sua doença, consoante a sua situação individual

Não doe esperma enquanto estiver a tomar valproato e durante 3 meses após a interrupção do tratamento com valproato.

Fale com o seu médico se estiver a pensar em ter um bebé.

Se a sua parceira engravidar enquanto você utilizou valproato no período de 3 meses antes da conceção e tiver dúvidas, contacte o seu médico. Não interrompa o tratamento sem falar com o seu médico. Se parar o tratamento, os seus sintomas podem agravar-se.
Deve ter consultas regularmente com o seu médico. Durante esta consulta, o seu médico irá discutir consigo as precauções associadas à utilização de valproato e a possibilidade de outros tratamentos que podem ser utilizados para tratar a sua doença, dependendo da sua situação individual.
Certifique-se de que lê o guia do doente que receberá por parte do seu médico. Receberá também um Cartão do Doente por parte do seu farmacêutico, para o lembrar dos riscos potenciais de valproato.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**
Os doentes tratados com Diplexil deverão ter precaução ao conduzir veículos e usar máquinas, pelo facto de o valproato lhes poder causar sonolência.

Diplexil comprimidos revestidos e comprimidos gastrorresistentes contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Diplexil solução oral contém para-hidroxibenzoato de metilo sódico e para-hidroxibenzoato de propilo sódico que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

**Diplexil contém sódio**

Diplexil 200 mg comprimidos revestidos: Este medicamento contém 28 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada comprimido. Isto é equivalente a 1,4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Diplexil 500 mg comprimidos gastrorresistentes: Este medicamento contém 69 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada comprimido. Isto é equivalente a 3,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Diplexil solução oral: Este medicamento contém 28 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada ml de solução oral. Isto é equivalente a 1,4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

## 3. Como tomar Diplexil

**Crianças do sexo feminino e mulheres em idade fértil**
O tratamento com Diplexil deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista em tratamento de epilepsia.

**Homens**
Recomenda-se que Diplexil seja iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia - ver secção 2 Conselho importante para os doentes do sexo masculino.

**Posologia habitual**
Tome este medicamento exatamente como indicado pelo médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
A posologia média diária é geralmente estabelecida em função do peso do doente e deverá ser administrada em duas ou três doses parciais.

A terapêutica com valproato de sódio deve ser administrada em doses progressivas, começando com doses baixas de aproximadamente 15mg/Kg/dia, e aumentando 5 a 10 mg/Kg/dia em intervalos de 5-7 dias, até alcançar uma posologia diária ótima, a ser determinada pelo médico.

**A posologia diária média recomendada é de:**
-30 mg/Kg nos lactentes e nas crianças até 3 anos (cerca de 400 mg), utilizando de preferência a solução.

-30-40 mg/Kg nas crianças com mais de 3 anos (cerca de 600 mg a 1g).
-20-30 mg/Kg nos adolescentes e adultos (cerca de 800 a 1400 mg, ou mais, se necessário), utilizando de preferência os comprimidos gastrorresistentes de 500 mg.
-15 mg/Kg nos idosos.
Em monoterapia, doses diárias médias superiores àquelas recomendadas são raramente necessárias. A dose máxima recomendada é de
60 mg/Kg/dia.

**Doentes com problemas renais**
O seu médico pode decidir ajustar a sua dose.

**Modo e via de administração**
Administrar por via oral. Os comprimidos devem ser engolidos com um copo cheio de água não gasosa, sem mastigar. Nunca deve dividir ou esmagar os comprimidos.

**Solução oral**
Na primeira utilização do frasco, o utente deverá inutilizar a tampa inviolável e introduzir a pipeta doseadora que se encontra acondicionada no invólucro separado. Acerte depois o volume desejado consoante a posologia indicada. Para facilitar a subida do líquido na pipeta, recomenda-se premir rapidamente duas vezes a borracha sugadora.
Administrar por via oral. A solução deve ser diluída em água não gasosa, açucarada ou não.
Após cada utilização deve-se fechar bem o frasco.

**Utilização em crianças:**
Diplexil não deve ser utilizado juntamente com outro antiepilético em crianças com menos de 3 anos, a não ser por expressa indicação do médico.

**Utilização em patologias especiais**
Diplexil deve ser utilizado com muita precaução em doentes que apresentam lúpus eritematoso disseminado
Se sofrer de doença de fígado ou doença renal, refira isto ao seu médico porque pode ser necessário fazer um reajuste da dose.

**Indicações do momento mais favorável à administração do medicamento**
Diplexil deverá ser tomado de preferência durante ou após as refeições.

**Duração média do tratamento**
Deverá ser determinada pelo médico. Habitualmente de utilização vitalícia.
Caso se tenha esquecido de tomar Diplexil
Se se esquecer de tomar uma dose, poderá tomá-la se o esquecimento for de uma ou duas horas; se tiverem passado mais de três horas, salte a dose esquecida e continue a tomar a dose normal na próxima toma.
Nunca deverá duplicar a dose no caso de se ter esquecido de tomar a dose anterior.

**Se tomar mais Diplexil do que deveria**
Os sintomas de uma intoxicação por Diplexil, incluem tonturas graves, forte sonolência, tremores intensos, miose (contração da pupila), diminuição da autonomia respiratória.
Se, por acidente, tomou uma dose excessiva, e verificar alguns destes sintomas consulte imediatamente um médico.

Entretanto, enquanto não for observado pelo médico, se tiver tomado o medicamento há menos de duas horas, tente provocar o vómito.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis mais comuns são os efeitos gastrointestinais, com dores, enjoo e vómitos, os quais ocorrem aproximadamente em 20% dos doentes.

### Efeitos indesejáveis graves

Contacte imediatamente o seu médico se desenvolver os seguintes sintomas referentes a lesão do fígado:
- aumento do número de crises,
- sentir-se fisicamente fraco,
- perda de apetite,
- enjoo e vómitos repetidos,
- dor abdominal de origem desconhecida,
- inchaço das pernas e/ou braços,
- perturbações da consciência e perturbações do movimento.

Contacte imediatamente um médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves. Pode precisar de cuidados médicos urgentes:
Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas
- Dificuldade em respirar, dor ou pressão no peito (especialmente ao inspirar), falta de ar e tosse seca devido à acumulação de líquido em redor dos pulmões (derrame pleural).

As crianças devem ser cuidadosamente monitorizadas para estes sinais clínicos.

Se sentir um dos seguintes sintomas, contacte o seu médico imediatamente:
- hemorragias anormais ou tendência para o aparecimento de hematomas,
- dores abdominais,
- instabilidade, problemas de equilíbrio,
- confusão, alucinações, alterações de humor,
- erupção cutânea (rash) grave,
- movimentos descoordenados dos músculos,
- estado de vigilância comprometido e sonolência,
- outras perturbações mentais.

### Outros efeitos indesejáveis:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
- instabilidade,
- náuseas.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- alterações no sangue (diminuição do número de plaquetas e glóbulos vermelhos),
- aumento do peso (fator de risco para síndrome do ovário poliquístico que consiste na formação de quistos de tamanhos diferentes nos ovários) ou diminuição do peso, diminuição ou redução do apetite,
- sonolência,
- agressividade*, inquietude*, alteração da atenção*,
- perturbação da memória, movimentos involuntários dos olhos (nistagmo), tonturas,
- confusão, dor de cabeça,
- perda de audição,
- ver, sentir e ouvir coisas que não estão lá (alucinações),
- situação de diminuição do estado de vigília (estupor),
- alterações graves no fígado,
- diarreia,
- perda temporária do cabelo,
- alteração nos testes/análises do fígado,
- alterações nas unhas e leito ungueal,
- vómitos, dor no estômago, alteração gengival (principalmente hiperplasia gengival), boca ferida, inchaço, úlceras e sensação de ardor na boca (estomatite),
- perda de urina não intencional (incontinência urinária),
- dor durante o período menstrual que interfere com as atividades diárias (dismenorreia),
- baixos níveis de sódio no sangue,
- reações alérgicas.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- nódoas negras ou hemorragias espontâneas,
- alterações da composição do sangue com número baixo de glóbulos brancos (pancitopenia, leucopenia),
- coma transitório (em alguns casos associado a aumento da frequência das crises),
- perturbações mentais e outras perturbações cerebrais (encefalopatia),
- descoordenação (ataxia), sensação na pele tais como ardor, formigueiro, comichão sem causa física aparente (parestesias),
- síndrome parkinsónico, que é reversível após a interrupção do tratamento,
- crescimento anormal do cabelo, textura anormal do cabelo, alteração na cor do cabelo,
- ausência da menstruação (amenorreia),
- aumento das hormonas masculinas (hiperandrogenismo) que pode levar à masculinização e crescimento excessivo de cabelo nas mulheres (hirsutismo), acne, queda de cabelo com aparência típica masculina (tal como calvície),
- agravamento das crises,
- inchaço da face, lábios, língua ou outras partes do corpo que podem levar a dificuldades em respirar (angioedema),
- inchaço das pernas e/ou braços,
- inflamação do pâncreas que pode ser fatal,
- insuficiência renal,
- inflamação dos vasos sanguíneos,
- diminuição da temperatura corporal,
- síndrome de hipersecreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH),
- dificuldades em respirar e dor devido à inflamação dos pulmões (derrame pleural eosinofílico),
- letargia.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):
- diminuição do número e qualidade das células que dão origem aos glóbulos, na medula espinal (síndrome mielodisplásica),
- produção de glóbulos vermelhos maiores que o normal (macroscitose) ou menores (anemia macrocítica),
- perturbações da medula óssea, ausência de desenvolvimento das células vermelhas do sangue,
- deficiência grave de determinados glóbulos brancos do sangue (agranulocitose), que por vezes, é traduzida pelo aparecimento de febres e dificuldade em respirar,
- aumento dos níveis de amónia no sangue,
- infertilidade masculina é geralmente reversível após a descontinuação do tratamento e pode ser reversível após a redução da dose. Não interrompa o seu tratamento sem falar primeiro com o seu médico.
- aumento dos níveis de insulina,
- níveis baixos de algumas proteínas no sangue (proteína de crescimento semelhante à insulina – fator de ligação I – IGF-1),
- irritabilidade,
- disfunção cerebral com atrofia cerebral que é reversível após a interrupção do tratamento,
- alterações do comportamento*, perturbação da aprendizagem*, hiperatividade (incluindo hiperatividade psicomotora*),
- movimentos espasmódicos do músculo,
- aumento da salivação,
- insuficiência hepática,
- síndrome com erupção na pele, aumento dos gânglios linfáticos, febre e possível envolvimento de outros órgãos (Síndrome de DRESS),
- bolhas graves da pele e reações nas membranas mucosas (Síndrome de Stevens-Johnsons, necrólise tóxica epidérmica),
- erupção da pele, rubor da pele (eritema multiforme),
- alteração do sistema imunitário que cause dor nas articulações, erupções na pele e febre (lúpus eritematoso),
- síndrome do ovário poliquístico (que consiste na formação de quistos de tamanhos diferentes nos ovários),
- obesidade,
- inflamação dos tecidos dos rins,
- hipoatividade da glândula tiroideia, podendo causar cansaço ou aumento de peso (hipotiroidismo),
- diminuição da compreensão, memória e raciocínio (perturbação cognitiva),
- dores musculares e fraqueza muscular (rabdomiólise),
- urinar muito e sentir sede (síndrome de Fanconi),
- enurese (a criança faz xixi na cama),
- diminuição da concentração de pelo menos um fator de coagulação e alterações nos testes de coagulação (ver secção "Advertências e precauções" e "Gravidez, amamentação e fertilidade"),
- carência de biotina (vitamina B),
- visão dupla,
- ileus,
- obstrução intestinal.

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10000 pessoas):
- diminuição do número glóbulos brancos (leucopenia, neutropenia),

- resultados anormais nos testes de função da tiróide,
- zumbidos.

Efeitos indesejáveis de frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados obtidos):
- sedação,
- produção anormal de espermatozóides (redução do número e/ou atividade do espermatozóide),
- diminuição dos níveis de carnitina (demonstrado em testes sanguíneos ou musculares),
- áreas mais escuras da pele e mucosas (hiperpigmentação).

*Estes efeitos indesejáveis são observados principalmente nas crianças.

Têm sido notificados casos de alterações ósseas, incluindo osteopenia e osteoporose (perda de densidade do osso) e fraturas. Consulte o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar medicamentos antiepiléticos há muito tempo, se tiver historial de osteoporose ou estiver a fazer tratamentos com esteroides.

**Efeitos indesejáveis adicionais em crianças**
Alguns efeitos indesejáveis do valproato ocorrem com mais frequência em crianças ou são mais graves em comparação com os adultos. Estes incluem lesão hepática, infeção do pâncreas (pancreatite), agressão, agitação, perturbação da atenção, comportamento anormal, hiperatividade e distúrbio de aprendizagem.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

## 5. Como conservar Diplexil

Comprimidos: não conservar acima de 25ºC; conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.
Solução oral: não conservar acima de 25ºC; conservar na embalagem de origem para proteger da luz e fechar bem o frasco após cada utilização.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Diplexil após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize Diplexil se verificar descrição de sinais visíveis de deterioração nos comprimidos ou na solução oral.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Diplexil:

- A substância ativa é o Valproato de sódio.

Diplexil 200 mg comprimidos
Os outros componentes são: Núcleo: Aerosil 200, Lactose anidra, Povidona, Amido de milho, Sílica coloidal hidratada, Talco, Estearato de magnésio. Revestimento: Álcool isopropílico, Eudragit E, Talco, Laca laranja, Dióxido de titânio (E171), Macrogol 6000 e Cera Carnaúba.

Diplexil 500 mg comprimidos gastrorresistentes
Os outros componentes são: Núcleo: Aerosil 200, Lactose anidra, Povidona, Amido de milho, Talco, Sílica coloidal hidratada, Estearato de magnésio. Revestimento: Opadry OY-A-32952, Opadry OY-AM-28901 e Opadry YS-1R-7006.

Diplexil 200 mg/ml Solução oral
Os outros componentes são: Sacarina sódica, Para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219), Aroma de framboesa, Para-hidroxibenzoato de propilo sódico (E217), água purificada.

### Qual o aspeto de Diplexil e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos a 200 mg são acondicionados em blisters de PVC/PVDC e alumínio/PVDC. Os comprimidos gastrorresistentes a 500 mg são acondicionados em blisters de PVC/PE/PVDC e alumínio/PVDC.
A solução oral a 200 mg/ml é acondicionada em frascos de vidro âmbar de 50 ml com tampa de polipropileno com cinta de inviolabilidade. Em contentor separado de PVC-alumínio segue também na embalagem um conjunto de pipeta de vidro/sugador adaptável ao frasco.
O material de acondicionamento primário (blister e frascos-pipetas) é por sua vez acondicionado em caixas de cartolina juntamente com o folheto informativo.

Diplexil 200 mg: embalagens de 20 e 60 comprimidos.
Diplexil 500 mg: embalagens de 20 e 60 comprimidos.
Diplexil 200 mg/ml solução oral: frasco de 50 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular de Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

**Titular de Autorização de Introdução no Mercado:**
Tecnifar - Indústria Técnica Farmacêutica S.A.
Rua José da Costa Pedreira, Nº 11 B, Torre Sul
1750-130 Lisboa
Tel.: 210 330 700
Fax: 210 330 709
Linha Farmacovigilância: 213 860 929

**Fabricante:**
Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 - B - Queluz de Baixo
2730-055 Barcarena

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação
Está disponível informação detalhada e atualizada sobre este produto ao digitalizar o código QR incluído no FI com um smartphone. A mesma informação está também disponível na seguinte URL: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml

https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml