

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Valproico Altan 400 mg polvo para solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Ácido Valproico Altan contiene:

- 400 mg de valproato sódico.

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial contiene 55,33 mg de sodio

Excipiente(s) con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

El polvo es de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Epilepsias generalizadas o parciales:

- Generalizadas primarias: convulsivas, no convulsivas o ausencias y mioclónicas.
- Parciales: con sintomatología elemental (comprendidas las formas Bravais-Jacksonianas) o sintomatología compleja (formas psicosensoriales, psicomotrices...).
- Parciales secundariamente generalizadas.
- Formas mixtas y epilepsias generalizadas secundarias (West y Lennox-Gastaut).

No obstante, ácido valproico (400 mg por vía intravenosa) debe reservarse para pacientes inconscientes y otras situaciones en las que la administración oral no es posible temporalmente, debiendo reemplazarse por la presentación oral más adecuada tan pronto como sea posible.

También puede recurrirse a la presentación inyectable en aquellas situaciones urgentes en que sea precisa una rápida inducción terapéutica.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se debe ajustar la dosis diaria según la edad y el peso corporal; si bien también se debe tener en cuenta la amplia variabilidad individual de la sensibilidad a ácido valproico.

Debido a que no se ha establecido una correlación satisfactoria entre la dosis diaria, la concentración sérica y el efecto terapéutico, la dosis óptima debe determinarse básicamente con arreglo a la respuesta clínica. Cuando no se consigue un control suficiente de las crisis o se sospecha la presencia de efectos adversos, además de la monitorización clínica puede considerarse la determinación de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. El rango de eficacia comunicado fluctúa habitualmente entre 50 – 125 µg/ml (300 – 752 µmol/l).

La posología media al día recomendada para administrar de ácido valproico es:

- Adolescentes (≥ 12 años) y adultos (≥ 18 años):

En pacientes con tratamiento instaurado por vía oral, se administrará ácido valproico en perfusión continua, de 4 a 6 horas después de la toma oral, siguiendo la misma pauta posológica ya establecida, a un ritmo de perfusión entre 0,5 y 1 mg/kg/h. En el resto de pacientes, administrar el preparado en forma de inyección lenta (3-5 minutos), a razón de 15 mg/kg de peso corporal, para continuar después de 30 minutos con una perfusión continua a 1 mg/kg/h hasta un máximo de 25 mg/kg.

- Lactantes y niños (28 días a 11 años): 20-30 mg/kg.

- Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): 15-20 mg/kg.

- Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario disminuir la dosis o aumentar la dosis en pacientes en hemodiálisis. Valproato es dializable (ver sección 4.9). La dosis debe modificarse de acuerdo a la monitorización clínica del paciente (ver sección 4.4).

Niñas y mujeres en edad fértil

Valproato se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia. Ácido Valproico Altan no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres en edad fértil, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.

Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo al Plan de Prevención de Embarazos con valproato (ver secciones 4.3 y 4.4).

El beneficio y el riesgo se deben reconsiderar cuidadosamente con revisiones regulares del tratamiento.

Valproato se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor dosis efectiva, si fuera posible como formulaciones de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis individuales (ver sección 4.6).

Varones

Se recomienda que Ácido Valproico Altan sea iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia (ver secciones 4.4 y 4.6).

En pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario disminuir la dosis o aumentar la dosis en pacientes en hemodiálisis. Valproato es dializable (ver sección 4.9). La dosis debe modificarse de acuerdo a la monitorización clínica del paciente (ver sección 4.4).

La terapia oral debe reemplazar a la intravenosa tan pronto como sea posible.

EN NINGÚN CASO SE ADMINISTRARÁ ÁCIDO VALPROICO ALTAN POR VÍA DISTINTA A LA INTRAVENOSA.

Reconstituir la preparación inyectando en el vial de polvo, 4 ml de agua para preparaciones inyectables, esperar a que se disuelva y después extraer la cantidad deseada.

La preparación debe reconstituirse inmediatamente antes del empleo y las soluciones para perfusión que contengan ácido valproico deben utilizarse en las 24 horas siguientes. Si la totalidad de la preparación inicial no es utilizada, la fracción restante de producto no debe volverse a utilizar.

Forma de administración

Ácido valproico Altan se administrará en inyección intravenosa lenta (3 min) o en perfusión. En caso de que se estén administrando otras sustancias en perfusión, no utilizar la misma vía.

4.3. Contraindicaciones

Ácido valproico Altan está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en este medicamento (ver sección 6.1).
- En el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado (ver secciones 4.4 y 4.6).
- En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Hepatitis aguda.
- Hepatitis crónica.
- Antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con medicamentos.
- Porfiria hepática.
- Hepatopatía previa o actual y/o insuficiencia actual grave de hígado o páncreas.
- Trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados y del ciclo de la urea (ver sección 4.4).
- Pacientes con deficiencia sistémica primaria de carnitina sin corregir (ver sección 4.4 Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia).
- El valproato está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos provocados por mutaciones en el gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y en niños menores de 2 años de edad en los que se sospecha que padecen un trastorno relacionado con la POLG (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Plan de Prevención de Embarazos

Valproato tiene un alto potencial teratógeno y los niños expuestos en el útero a valproato tienen un riesgo alto de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (ver sección 4.6).

Ácido Valproico Altan está contraindicado en las siguiente situaciones:

- en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado (ver secciones 4.3 y 4.6).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver secciones 4.3 y 4.6).

Condiciones del Plan de Prevención de Embarazos:

El prescriptor se debe asegurar que

- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar al paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar estos.
- La posibilidad de embarazo se debe valorar en todas las pacientes.
- La paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en *el útero*.
- La paciente entiende que necesita realizarse un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, si fuera necesario.
- La paciente recibe consejo sobre anticoncepción y que la paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz (para más detalles ver a continuación la subsección de anticoncepción incluida en esta caja), sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato.
- La paciente entiende la necesidad de una revisión regular (al menos anualmente) del tratamiento por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia.
- La paciente entiende la necesidad de consultar con su médico, tan pronto como esté planeando un embarazo, para asegurar una discusión a tiempo y discutir el cambio a otras posibles alternativas de tratamiento, antes de la concepción y antes de que se interrumpa el tratamiento anticonceptivo.
- La paciente entiende la necesidad urgente de consultar con su médico en caso de embarazo.
- La paciente ha recibido una Guía para el Paciente.
- La paciente ha reconocido que entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas al uso de valproato (Formulario Anual del Conocimiento del Riesgo).

Estas condiciones también afectan a mujeres no activas sexualmente en la actualidad, a menos que el prescriptor considere que existen razones convincentes que indican que no hay riesgo de embarazo.

Niñas

- Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con un especialista cuando la niña en tratamiento con valproato tenga la menarquia.
- El prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres/cuidadores de las niñas que han tenido la menarquia, información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en *el útero*.

- Las pacientes que tuvieron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar la terapia con valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si valproato es el único tratamiento apropiado, se debe tratar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y las demás condiciones del Plan de Prevención de Embarazos. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de llegar a la edad adulta.

Test de embarazo

Se debe excluir el embarazo antes de empezar el tratamiento con valproato. El tratamiento con valproato no se debe iniciar en mujeres en edad fértil sin un resultado negativo en el test de embarazo (test de embarazo en plasma), confirmado por un profesional sanitario, para descartar el uso involuntario durante el embarazo.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil a las que se les prescriba valproato deben usar métodos anticonceptivos efectivos, sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con valproato. A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe aconsejar sobre anticoncepción, si no están usando métodos anticonceptivos efectivos. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente una forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, que incluya un método de barrera.

Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, al elegir el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento con las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

Productos que contienen estrógenos

El uso concomitante de productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, potencialmente pueden dar lugar a una disminución de la eficacia de valproato (ver sección 4.5). Los prescriptores deben monitorizar la respuesta clínica (control de las convulsiones o control del estado de ánimo) cuando se inicia o se discontinúa el tratamiento con productos que contienen estrógenos.

Sin embargo, valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

El especialista debe revisar al menos una vez al año si valproato es el tratamiento más apropiado para la paciente. El especialista debe analizar el Formulario Anual del Conocimiento del Riesgo, al inicio y durante cada revisión anual, y asegurarse de que la paciente haya entendido su contenido.

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedarse embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar el tratamiento con valproato y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción (ver sección 4.6). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para apoyar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

En caso de embarazo

Si una mujer en tratamiento con valproato se queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para volver a evaluar el tratamiento con valproato y considerar las opciones alternativas. Las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser derivados a un especialista con experiencia en teratología para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto (ver sección 4.6).

El farmacéutico se debe asegurar que

- La Tarjeta para el Paciente se proporciona con cada dispensación de valproato y que las pacientes entienden su contenido.
- Se aconseja a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que contacten inmediatamente con un especialista en caso de embarazo planificado o sospecha de embarazo.

Material Informativo de Seguridad

Para ayudar a los profesionales sanitarios y pacientes a evitar la exposición a valproato durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha facilitado Material Informativo de Seguridad para reforzar las advertencias y proporcionar orientación sobre el uso de valproato en mujeres en edad fértil y los detalles del Plan de Prevención de Embarazos. Se debe proporcionar una guía y una Tarjeta para el Paciente a todas las mujeres en edad fértil que se encuentren en tratamiento con valproato.

Se debe utilizar un Formulario Anual del Conocimiento del Riesgo al inicio del tratamiento y durante cada revisión anual del tratamiento con valproato por parte del especialista.

Uso en pacientes varones

Un estudio observacional retrospectivo sugiere un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neuronal (TDNs) en niños nacidos de varones tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los nacidos de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam (ver sección 4.6). Como medida de precaución, los prescriptores deben informar a los pacientes varones sobre este riesgo potencial (ver sección 4.6) y discutir la necesidad de considerar métodos anticonceptivos efectivos, incluso para una pareja femenina, mientras se utiliza valproato y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento. Los pacientes varones no deben donar esperma durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento.

Los pacientes varones tratados con valproato deben ser evaluados periódicamente por su prescriptor para evaluar si valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado para el paciente. En el caso de pacientes varones que planean concebir un hijo, se debe considerar y discutir con ellos las alternativas de tratamiento adecuadas. Deben evaluarse las circunstancias individuales en cada caso. Se recomienda buscar el asesoramiento de un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia..

Se dispone de materiales informativos de seguridad para profesionales sanitarios y pacientes varones. Se debe proporcionar una guía del paciente a los pacientes varones que estén tomando valproato.

Pacientes en los que se sospecha o que presentan enfermedad mitocondrial.

El valproato puede desencadenar o empeorar los signos clínicos de enfermedades mitocondriales subyacentes causadas por mutaciones del ADN mitocondrial, así como del gen nuclear que codifica la POLG. En particular, se han notificado con mayor frecuencia insuficiencia hepática aguda y muerte por causas hepáticas inducidas por valproato en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher.

Se debe sospechar la existencia de trastornos relacionados con la POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que indiquen un trastorno relacionado con la POLG, incluidos pero no limitados a estos, encefalopatía idiopática, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estatus epiléptico como cuadro clínico inicial, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía, sensitivomotora axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejia o migraña complicada con aura occipital. Deben realizarse pruebas de mutaciones de la POLG de acuerdo con la práctica clínica actual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos (ver sección 4.3).

Agravamiento de las convulsiones

Como con otros medicamentos antiepilepticos, algunos pacientes pueden experimentar en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluyendo status epilepticus), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, los pacientes deben ser advertidos de que consulten inmediatamente con su médico (ver sección 4.8).

Daño hepático grave

Condiciones de aparición

En casos poco frecuentes se ha comunicado insuficiencia hepática grave, en ocasiones con desenlace mortal. La experiencia con la epilepsia indica que los pacientes con riesgo máximo, especialmente en casos de politerapia anticonvulsivante, son lactantes y niños menores de 3 años de edad con trastornos convulsivos graves, sobre todo aquéllos con lesión cerebral, retraso mental y/o patología metabólica o degenerativa congénita, incluidos trastornos mitocondriales como déficit de carnitina, trastornos del ciclo de la urea, mutaciones de la POLG (ver secciones 4.3 y 4.4) o enfermedad degenerativa.

A partir de los 3 años de edad, la incidencia de aparición se reduce significativamente y declina progresivamente con la edad. En la mayoría de los casos, este tipo de insuficiencia hepática aparece en el curso de los 6 primeros meses de tratamiento, con una frecuencia máxima entre la segunda y duodécima semana.

Síntomas

Los síntomas clínicos son esenciales para establecer el diagnóstico precoz. En particular deben ser tomados en consideración los procesos siguientes, que pueden preceder a la ictericia, sobre todo en pacientes de riesgo (ver anteriormente: “Condiciones de aparición”):

- * Síntomas inespecíficos, habitualmente de inicio súbito, como astenia, anorexia, letargia y somnolencia que, en ocasiones, se asocian a vómitos repetidos y dolor abdominal.
- * En pacientes con epilepsia, recidiva de convulsiones.

Los pacientes (o sus familiares en caso de niños) deben ser informados de la necesidad de notificar inmediatamente a un médico cualquiera de estos signos que experimenten. Deben realizarse de inmediato exámenes, incluyendo la exploración clínica y la evaluación biológica de la función hepática.

Detección

La función hepática debe ser evaluada antes de empezar el tratamiento, monitorizándola luego, periódicamente, durante los 6 primeros meses del mismo. Entre los exámenes habituales los más significativos son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas, especialmente la tasa de protrombina. La confirmación de una tasa de protrombina anormalmente baja, sobre todo asociada a otras anomalías biológicas (reducción significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación; incremento del nivel

de bilirrubina y elevación de las transaminasas exige la suspensión del tratamiento con ácido valproico. A título de precaución y en caso de que sean administrados concomitantemente, los salicilatos deben ser suspendidos, dado que utilizan la misma vía metabólica.

Pancreatitis

En muy raras ocasiones se han comunicado pancreatitis graves cuyo desenlace puede ser mortal. Este es un riesgo que afecta especialmente a los niños pequeños; y por consiguiente, disminuye a medida que aumenta la edad. Serían también factores de riesgo las crisis graves, el deterioro neurológico y el tratamiento anticonvulsivo. Los pacientes que experimenten dolor abdominal agudo deben ser sometidos rápidamente a una exploración clínica. En caso de pancreatitis debe suspenderse la administración de ácido valproico. La insuficiencia hepática con pancreatitis aumenta el riesgo de desenlace mortal.

Los pacientes que experimenten dolor abdominal agudo deben ser sometidos rápidamente a una exploración clínica y determinación de amilasemia. En caso de pancreatitis debe suspenderse la administración de valproato.

Las pruebas de función hepática deben realizarse antes del tratamiento (ver sección 4.3).

) y periódicamente durante los 6 primeros meses, especialmente en pacientes de riesgo. Ante cambios en la

administración de medicamentos concomitantes (aumento de la dosis o adición) que se sabe que afectan al hígado, se debe reiniciar el control hepático según corresponda (ver también la sección 4.5 sobre Riesgo de daño hepático con salicilatos y otros anticonvulsivos, incluido el cannabidiol).

Pruebas de la función hepática

Al igual que con la mayoría de medicamentos antiepilepticos, puede detectarse un incremento leve de los enzimas hepáticos, sobre todo al comienzo del tratamiento; se trata de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tasa de protrombina); cuando proceda puede considerarse un ajuste de la dosis y las pruebas deben repetirse siempre que sea necesario.

Población pediátrica

Cuando se prescriba ácido valproico se recomienda administrarlo en monoterapia en niños menores de 3 años; sin embargo, debe sopesarse el beneficio potencial de ácido valproico frente al riesgo de insuficiencia hepática o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento (ver sección. 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Debe evitarse el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años a causa del riesgo de toxicidad hepática (ver también sección. 4.5.).

Pruebas hematológicas

Se recomienda la realización de pruebas hematológicas (hemograma completo, incluyendo recuento de plaquetas, tiempo de sangría y pruebas de coagulación) antes del inicio del tratamiento o antes de una intervención quirúrgica y en casos de hematomas o hemorragias espontáneas (ver sección 4.8. “Reacciones adversas”).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario reducir la dosificación. Dado que la monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ser equívoca, la dosis debe ajustarse con arreglo a la supervisión clínica (ver sección 5.2. “Propiedades farmacocinéticas”).

Pacientes con lupus eritematoso sistémico

Aunque durante la administración de ácido valproico sólo en casos excepcionales se han detectado trastornos inmunitarios, debe sopesarse el beneficio potencial de ácido valproico frente al riesgo potencial en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia

Cuando se sospeche una deficiencia enzimática del ciclo de la urea deben realizarse exámenes metabólicos antes del tratamiento por el riesgo de hiperamonemia con el uso de ácido valproico (ver secciones 4.3 y 4.4 Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia y Daño hepático grave).

Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia

La administración de valproato puede desencadenar la aparición o el empeoramiento de la Hipocarnitinemia que puede dar lugar a hiperamonemia (que puede llevar a encefalopatía hiperamonémica). Se han observado otros síntomas como toxicidad hepática, hipoglucemia hipocetótica, miopatía incluyendo cardiomielitis, rabdomiolisis y síndrome de Fanconi, principalmente en pacientes con factores de riesgo de hipocarnitinemia o hipocarnitinemia preexistente. Los pacientes con mayor riesgo de hipocarnitinemia sintomática cuando son tratados con valproato incluyen pacientes con trastornos metabólicos, incluidos trastornos mitocondriales relacionados con la carnitina (ver también la sección 4.4 Pacientes con enfermedad mitocondrial conocida o sospecha y trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia), deficiencia en la ingesta nutricional de carnitina, pacientes menores de 10 años y el uso concomitante de medicamentos conjugados con pivalato o con otros antiepilepticos.

Debe advertirse a los pacientes que informen inmediatamente de cualquier signo de hiperamonemia Como ataxia, alteración de la conciencia y vómitos. Debe considerarse la administración de suplementos de carnitina cuando se observen síntomas de hipocarnitinemia.

Los pacientes con deficiencia primaria de carnitina sistémica y con hipocarnitinemia corregida sólo pueden ser tratados con valproato si los beneficios del tratamiento con valproato superan los riesgos en estos pacientes y no existe alternativa terapéutica. En estos pacientes, se debe realizar una monitorización de la carnitina.

Se debe advertir a los pacientes con una deficiencia subyacente de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) Tipo II del mayor riesgo de rabdomiolisis al tomar valproato. En estos pacientes se debe considerar la administración de suplementos de carnitina. (ver también secciones 4.5, 4.8 y 4.9.)

Aumento de peso

Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de ganar peso al inicio del tratamiento, por tanto, deben adoptarse medidas apropiadas para minimizar este riesgo (ver sección. 4.8. "Reacciones adversas").

Alcohol

Durante el tratamiento los pacientes no deben ingerir alcohol.

Ideación y comportamiento suicida

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con antiepilepticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con antiepilepticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de éste riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo para ácido valproico.

Por lo tanto, se debe controlar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe advertir tanto a los pacientes como a sus cuidadores sobre la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

Carbapenems

No se recomienda el uso simultáneo de ácido valproico/valproato sódico y antibióticos del grupo de los carbapenems (ver sección 4.5).

Reacciones adversas cutáneas graves y angioedema

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de DRESS), eritema multiforme y angioedema, en asociación con el tratamiento con valproato. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de manifestaciones cutáneas graves y monitorizarlos estrechamente. En caso de que se observen signos de RACG o angioedema, se necesita una evaluación rápida y se debe interrumpir el tratamiento si se confirma el diagnóstico de RACG o angioedema.

Advertencias sobre el contenido en sodio

Este medicamento contiene 2,41 mmol (55,33 mg) de sodio por vial equivalente a 2,8 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas

Ácido Valproico puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas; por tanto, se recomienda vigilancia clínica y ajustar la dosificación siempre que proceda.

- Litio

Ácido Valproico no tiene efecto sobre los niveles séricos de litio.

- Fenobarbital

Ácido Valproico incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (a través de la inhibición del catabolismo hepático), con posible aparición de sedación grave, sobre todo en niños. En consecuencia, se recomienda ejercer una vigilancia clínica durante los 15 primeros días del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de fenobarbital si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital siempre que proceda.

- Primidona

Ácido valproico aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona con intensificación de sus efectos adversos (como sedación); estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo. Se recomienda vigilancia clínica, sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de primidona si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de primidona siempre que proceda.

- Fenitoína

Ácido valproico reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Por otra parte, incrementa la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosificación (ácido valproico desplaza a la fenitoína de sus lugares de unión a las proteínas plasmáticas y reduce su catabolismo hepático). Por tanto, se recomienda vigilancia clínica y, cuando se determinen las concentraciones plasmáticas de fenitoína conviene evaluar la forma libre.

- Carbamazepina

Se ha descrito que la administración conjunta de ácido valproico y carbamazepina causa toxicidad clínica, el ácido valproico puede incrementar los niveles de carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que el nivel de carbamazepina se mantenga dentro del rango terapéutico. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación y ajustar la dosificación cuando proceda.

- Lamotrigina

El ácido valproico reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa la vida media de lamotrigina casi dos veces. Esta interacción puede dar lugar a un incremento de la toxicidad de lamotrigina, en particular rash cutáneo grave. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica y ajustar la dosis (reducir la dosis de lamotrigina) cuando proceda.

- Zidovudina

El ácido valproico puede incrementar la concentración plasmática de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco.

- Nimodipino

En pacientes tratados concomitantemente con valproato sódico y nimodipino, la exposición a nimodipino puede incrementarse un 50%. Por lo tanto, la dosis de nimodipino se debe disminuir en caso de hipotensión.

- Etosuximida

El ácido valproico incrementa la concentración de etosuximida en plasma, con el consiguiente riesgo de efectos adversos. Si se combinan ambos medicamentos se recomienda un control de los niveles plasmáticos de etosuximida.

- Felbamato

El ácido valproico puede disminuir hasta un 16% el aclaramiento medio del felbamato.

- Olanzapina

El ácido valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la olanzapina.

- Rufinamida

El ácido valproico puede dar lugar a un incremento en los niveles plasmáticos de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración de ácido valproico. Debe tenerse precaución particularmente en niños ya que este efecto es mayor en esta población.

- Propofol

El ácido valproico puede incrementar los niveles en sangre de propofol. Cuando se administra conjuntamente con valproato, debe considerarse una reducción de propofol.

También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la codeína.

Efectos de otros medicamentos sobre el ácido valproico

Antiepilépticos

Los antiepilépticos con efecto inductor de enzimas (**fenitoína, fenobarbital y carbamazepina**) reducen las concentraciones séricas de ácido valproico y, por lo tanto, reducen su efecto. El uso concomitante con otros medicamentos inductores puede incrementar el riesgo de toxicidad hepática e hiperamonemia. En caso de tratamiento de combinación las dosis deben ajustarse en función de los niveles plasmáticos obtenidos.

Los niveles de metabolitos de ácido valproico pueden verse incrementados en caso de uso concomitante con fenitoína o fenobarbital. Por lo tanto los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la posible aparición de signos y síntomas de hiperamonemia.

La combinación de **felbamato** y valproato disminuye el aclaramiento de ácido valproico de un 22% a 50% y consecuentemente incrementa las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. Por ello deben monitorizarse los niveles de valproato. Por ello deben monitorizarse los niveles de ácido valproico.

Mefloquina

La **mefloquina** incrementa el metabolismo del ácido valproico y posee un efecto convulsivo; por tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones epilépticas.

Anticoagulantes factor dependiente de la vitamina K

En caso de uso concomitante de anticoagulantes factor dependiente de la vitamina k se debe realizar una estrecha monitorización del índice de protombina

Agentes de unión fuerte a proteínas

En caso de uso concomitante de valproato con agentes de fuerte unión a proteínas (aspirina), se pueden incrementar los niveles séricos de ácido valproico libre.

El uso concomitante de valproato sódico y anticoagulantes (warfarina) o ácido acetilsalicílico puede incrementar la tendencia a hemorragia. El ácido acetil salicílico reduce además la unión a proteínas plasmáticas del ácido valproico pudiendo aumentar las concentraciones séricas libres de valproato. Por lo tanto es recomendable una vigilancia regular de la coagulación sanguínea. El valproato sódico y el ácido acetilsalicílico no deben administrarse conjuntamente en casos de fiebre y dolor, principalmente en bebés y niños.

Cimetidina, fluoxetina o eritromicina

El uso concomitante con **cimetidina, fluoxetina o eritromicina** puede incrementar las concentraciones séricas de ácido valproico (como consecuencia de la reducción del metabolismo hepático).

Carbapenems

La administración de ácido valproico junto con antibióticos del grupo de los carbapenems, disminuye los niveles plasmáticos en un 60-100% en aproximadamente dos días. Debido al rápido comienzo y el grado de disminución, la administración conjunta de agentes carbapenems a pacientes estabilizados con ácido valproico no es aconsejable y debe evitarse.

Rifampicina

Puede disminuir los niveles en sangre de valproato dando lugar a una falta de efecto terapéutico. Por lo tanto puede ser necesario un ajuste en la dosis de valproato cuando se administra conjuntamente con rifampicina.

Inhibidores de la proteasa

Los inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir disminuyen los niveles plasmáticos de valproato cuando se administran concomitantemente.

Colestiramina

La colestiramina puede llevar a una disminución de los niveles plasmáticos de valproato cuando se administran concomitantemente.

Productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos

Los estrógenos son inductores de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) isomorfos implicados en la glucuronización del valproato y pueden incrementar el aclaramiento de valproato, lo que puede dar lugar a una disminución de la concentración sérica de valproato y a una potencial disminución de la eficacia de valproato (ver sección 4.4). Se debe considerar la monitorización de los niveles de valproato.

Sin embargo, el ácido valproico carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de **agentes estropogestagénicos** en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

Metamizol

Metamizol puede disminuir los niveles séricos de valproato cuando se administran conjuntamente, lo que puede dar lugar a una posible disminución de la eficacia clínica del valproato. Los prescriptores deben monitorizar la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo) y considerar según proceda, la monitorización de los niveles séricos de valproato.

Metotrexato

Algunos informes de casos describen una disminución significativa de los niveles séricos de valproato tras la administración de metotrexato, con aparición de convulsiones. Los prescriptores deben monitorizar la respuesta clínica (control de las convulsiones o del estado de ánimo) y considerar la monitorización de los niveles séricos de valproato según proceda.

Otras interacciones

La administración concomitante de valproato y **topiramato o acetazolamida** se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia. En pacientes tratados con estos dos fármacos, deben monitorizarse cuidadosamente los signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica,

Quetiapina

La administración conjunta de valproato y quetiapina puede incrementar el riesgo de neutropenia/leucopenia.

En diabéticos con sospecha de cetoacidosis debe tenerse en cuenta la posibilidad de obtener resultados falso-positivos en el test de excreción de cuerpos cetónicos ya que el valproato sódico es metabolizado parcialmente a cuerpos cetónicos.

Otras interacciones

Riesgo de daño hepático

Se debe evitar el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años debido al riesgo de toxicidad hepática (ver sección 4.4).

El uso concomitante de valproato y terapia anticonvulsiva múltiple aumenta el riesgo de daño hepático, especialmente en niños pequeños (ver sección 4.4).

El uso concomitante con cannabidiol aumenta la incidencia de elevación de las enzimas transaminasas. En ensayos clínicos en pacientes de todas las edades que recibieron concomitantemente cannabidiol en dosis de 10 a 25 mg/kg y valproato, se han informado aumentos de ALT de más de 3 veces el límite superior normal en el 19% de pacientes. Se debe realizar un control hepático adecuado cuando se utilice valproato de forma concomitante con otros anticonvulsivos con hepatotoxicidad potencial, incluido el cannabidiol, y se debe considerar reducciones de dosis o la suspensión en caso de anomalías significativas de los parámetros hepáticos (ver sección 4.4).

Medicamentos conjugados con pivotalo

Se debe evitar la administración concomitante de valproato y medicamentos conjugados con pivotalo (como cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam y pivampicilina), debido al mayor riesgo de depleción de carnitina (ver sección 4.4 Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia). Los pacientes en los que no se pueda evitar la coadministración se deben monitorizar cuidadosamente para detectar signos y síntomas de hipocarnitinemia.

Clozapina

El tratamiento concomitante con valproato y clozapina puede aumentar el riesgo de neutropenia y miocarditis inducida por clozapina. Si es necesario el uso concomitante de valproato con clozapina, se requiere una cuidadosa monitorización de ambos tratamientos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y mujeres en edad fértil

Tratamiento para la epilepsia

- Valproato está contraindicado durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada.
- Valproato está contraindicado para su uso en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver secciones 4.3 y 4.4).

Embarazo

Teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo por exposición en el útero

Riesgo de exposición a valproato durante el embarazo

En mujeres tanto la monoterapia con valproato como la politerapia con valproato, están asociadas a un desenlace anormal del embarazo. Los datos disponibles muestran un incremento del riesgo de malformaciones congénitas mayores y trastornos del desarrollo neurológico tanto en la monoterapia como en la politerapia con valproato en comparación con la población no expuesta a valproato. Se demostró que valproato atraviesa la barrera placentaria tanto en especies animales como en humanos (ver sección 5.2).

En animales: efectos teratógenos han sido demostrados en ratones, ratas y conejos (ver sección 5.3).

Malformaciones congénitas por exposición en el útero

Los datos derivados de un meta-análisis (que incluye registros y estudios cohorte) han mostrado que el 11% de los niños de madres epilépticas expuestas a valproato en monoterapia durante el embarazo sufrieron malformaciones congénitas mayores. Este riesgo de malformaciones mayores es más alto que para la población general, (del 2-3%). El riesgo de malformaciones congénitas mayores en los niños después de la exposición en el útero a politerapia con valproato es mayor que el de la politerapia con medicamentos antiepilepticos que no incluyen valproato. Este riesgo es dosis dependiente en monoterapia con valproato, y los datos disponibles sugieren que es dosis dependiente en politerapia con valproato. Sin embargo, no se ha podido establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo.

Los datos disponibles muestran un aumento de la incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos de malformaciones más frecuentes incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, defectos cardíacos, defectos urogenitales y renales, defectos

en las extremidades (que incluye aplasia bilateral del radio), y anomalías múltiples que implican a varios sistemas del organismo.

La exposición al valproato en el útero también puede ocasionar discapacidad auditiva o sordera debido a malformaciones del oído y/o la nariz (efecto secundario) y/o toxicidad directa sobre la función auditiva. Los casos describen sordera o discapacidad auditiva unilateral y bilateral. No se reportaron los desenlaces para todos los casos. Cuando se reportaron los desenlaces, la mayoría de los casos no se recuperaron.

La exposición en el útero al valproato puede provocar malformaciones oculares (incluidos colobomas, microftalmos) que se han notificado junto con otras malformaciones congénitas. Estas malformaciones oculares pueden afectar a la visión.

Trastornos del desarrollo neurológico por exposición en el útero

- Los datos han mostrado que la exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo físico y mental de los niños expuestos. El riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (incluyendo el del autismo) parece ser dosis dependiente cuando valproato se utiliza en monoterapia pero, en base a los datos disponibles, no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. Cuando valproato se administra en politerapia con otros medicamentos antiepilepticos durante el embarazo, los riesgos de trastornos del neurodesarrollo en los descendientes también aumentaron significativamente en comparación con los de los niños de la población general o los nacidos de madres epilépticas no tratadas. El periodo gestacional exacto de riesgo para estos efectos no está claro y no se puede excluir la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo.
- Cuando valproato se administra en monoterapia, los estudios en niños en edad preescolar expuestos a valproato en el útero muestran que hasta el 30-40% experimentan retrasos en el desarrollo temprano como hablar y caminar más tarde, menor capacidad intelectual, pobre habilidad en el lenguaje (expresivo y comprensivo) y problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición a valproato en el útero fue una media de 7-10 puntos menor que los niños expuestos a otros antiepilepticos. Aunque no se puede excluir el papel de factores de confusión, existe evidencia en niños expuestos a valproato de que el riesgo de insuficiencia intelectual puede ser independiente de CI materno.

Existen datos limitados de los resultados a largo plazo.

Los datos disponibles muestran que los niños expuestos a valproato en el útero tienen un riesgo mayor de trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces) comparado con la población no expuesta en el estudio.

Los datos disponibles de otro estudio basado en la población muestran que los niños expuestos a valproato en el útero pueden tener más posibilidades de desarrollar trastorno por déficit de atención/ hiperactividad (TDAH) (aproximadamente 1,5 veces) comparado con la población no expuesta en el estudio.

Niñas, mujeres adolescentes y mujeres en edad fértil (ver lo anterior y sección 4.4)

Si una mujer planea un embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedarse embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe reevaluar el tratamiento con valproato y considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado

antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción (ver sección 4.4). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Mujeres embarazadas

El valproato como tratamiento para la epilepsia está contraindicado en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado (ver secciones 4.3 y 4.4).

Si una mujer en tratamiento con valproato se queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el feto.

Si a pesar de los riesgos conocidos del valproato en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir valproato para la epilepsia, se recomienda:

- Utilizar la mínima dosis efectiva y dividir la dosis diaria de valproato en varias dosis menores para tomar a lo largo del día. El uso de formulaciones de liberación prolongada es preferible a otras formulaciones para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas (ver sección 4.2).

Todas los pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser referidos a un especialista con experiencia en teratología para la evaluación y el asesoramiento con respecto al embarazo expuesto. Debe realizarse un control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones. La administración de suplementos de folato antes del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos de nacimiento o malformaciones debido a la exposición al valproato.

Productos que contienen estrógenos

Los productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden incrementar el aclaramiento de valproato, lo que puede dar lugar a una disminución de la concentración sérica de valproato y a una potencial disminución de la eficacia de valproato (ver secciones 4.4 y 4.5).

Riesgo en el neonato

- Se han notificado casos muy raros de síndrome hemorrágico en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de coagulación. También se ha notificado afibrinogenemia, que puede ser mortal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir del descenso de los factores dependientes de vitamina K inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, en neonatos, se deben analizar el recuento de plaquetas, el nivel de fibrinógeno en plasma, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.
- Se han notificado casos de hipoglucemias en neonatos de madres que han tomado valproato durante el tercer trimestre del embarazo.
- Se han notificado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo.
- Puede aparecer un síndrome de retirada (como agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperkinésia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la

alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre del embarazo.

Varones y riesgo potencial de trastornos del desarrollo neuronal en hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción

Un estudio observacional retrospectivo realizado en 3 países nórdicos sugiere un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (TDN) en niños (de 0 a 11 años) nacidos de varones tratados con valproato como monoterapia en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los nacidos de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam como monoterapia, con un hazard ratio (HR) ajustado de 1,50 (IC 95%: 1,09-2,07). El riesgo acumulado ajustado de TDN osciló entre el 4,0% y el 5,6% en el grupo de valproato frente al 2,3% y el 3,2% en el grupo combinado de lamotrigina/levetiracetam. El estudio no fue lo suficientemente extenso como para investigar las asociaciones con subtipos específicos de TDN y las limitaciones del estudio incluyeron una posible confusión por indicación y diferencias en la duración del seguimiento de los pacientes entre los grupos de exposición. El tiempo medio de seguimiento de los niños del grupo de valproato osciló entre 5,0 y 9,2 años, en comparación con 4,8 y 6,6 años para los niños del grupo de lamotrigina/levetiracetam. En general, es posible que exista un mayor riesgo de TDN en los hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción, aunque no se ha confirmado el papel causal del valproato. Además, el estudio no evaluó el riesgo de TDN en niños nacidos cuyos padres dejaron de tomar valproato durante más de 3 meses antes de la concepción (es decir, permitiendo una nueva espermatogénesis sin exposición al valproato).

Como medida de precaución, los prescriptores deben informar a los pacientes varones sobre este riesgo potencial y discutir la necesidad de considerar métodos anticonceptivos efectivos, incluso para una pareja femenina, mientras se utiliza valproato y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4). Los pacientes varones no deben donar esperma durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento.

Los pacientes varones tratados con valproato deben ser evaluados periódicamente por su prescriptor para evaluar si valproato es el tratamiento más adecuado para el paciente. En el caso de pacientes varones que planeen concebir un hijo, se debe considerar y discutir con ellos las alternativas de tratamiento adecuadas. Deben evaluarse las circunstancias individuales en cada caso. Se recomienda buscar el asesoramiento de un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, según proceda.

Lactancia

Valproato se excreta en la leche materna en una concentración entre el 1% y el 10% de los niveles en suero materno. Se han observado trastornos hematológicos en neonatos lactantes/lactantes cuyas madres han estado en tratamiento (ver sección 4.8).

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Ácido Valproico Altan teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Se ha notificado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona en mujeres que utilizan valproato (ver sección 4.8). La administración de valproato también puede disminuir la fertilidad en hombres (ver sección 4.8). Los casos notificados indican que los trastornos de la fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento. Un número limitado de casos reportados sugieren que una fuerte reducción de la dosis puede mejorar la fertilidad. Sin embargo, en algunos otros casos, la reversibilidad de la infertilidad masculina era desconocida.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acido valproico actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las molestias gastrointestinales (dolor, náuseas y diarrea) que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento aunque normalmente desaparecen a los pocos días de discontinuar el tratamiento. Puede tener lugar un incremento de peso que debe estar estrechamente controlado, ya que puede ser un factor de riesgo en el síndrome del ovario poliquístico. Se han observado casos graves (e incluso fatales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilepticos.

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$) y según la clasificación de órganos y sistemas, por orden decreciente de gravedad:

Trastornos congénitos, familiares y genéticos:

Frecuencia no conocida: trastornos del espectro autista (ver sección 4.6), malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver sección 4.4 y sección 4.6).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuentes: anemia, trombocitopenia (ver sección 4.4)

Poco frecuentes: leucopenia o pancitopenia

Raras: insuficiencia de la médula ósea incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.

Exploraciones complementarias:

Raras: disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas de coagulación anómalas (como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR prolongado) (ver sección 4.4 y 4.6), déficit de biotina/déficit de biotinidas.

Frecuencia no conocida: debido a que el valproato se excreta principalmente a través del riñón, parcialmente en forma de cuerpos cetónicos. La prueba de eliminación de cuerpos cetónicos puede dar falsos positivos en pacientes diabéticos.

Frecuencia no conocida: anomalía de Pelger-Huet adquirida*.

*Se ha notificado anomalía de Pelger-Huet adquirida en casos con y sin síndrome mielodisplásico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: hiponatremia, incremento de peso*.

* al tratarse de un factor de riesgo para el síndrome del ovario poliquístico debe ser monitorizado cuidadosamente.

Raras: obesidad, hiperamonemia* (ver sección 4.4).

* Casos de hiperamonemia aislada y moderada, que no se acompaña de alteraciones en las pruebas de función hepática, y que no debe ser motivo para suspender el tratamiento. Asimismo, se ha notificado hiperamonemia asociada a síntomas neurológicos. En estos casos, debe considerarse la realización de

exploraciones adicionales (ver sección 4.3 y 4.4 trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia y Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia).

No conocida: hipocarnitinemia (ver secciones 4.3 y 4.4). (

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos):

Raras: síndrome mielodisplásico.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: temblor

Frecuentes: trastornos extrapiramidales, estupor*, somnolencia, convulsiones*, fallo de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, mareo (tras la inyección intravenosa, puede aparecer mareo al cabo de unos minutos y por lo general se resuelve espontáneamente en pocos minutos).

Poco frecuentes: coma*, encefalopatía*, letargo*, parkinsonismo reversible, ataxia, parestesia, agravamiento de las convulsiones (ver sección 4.4).

Raras: demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo y diplopía.

* Se han descrito unos pocos casos de estupor y letargia, que han conducido en ocasiones a coma transitorio (encefalopatía); se trataba de casos aislados o asociados a un aumento de la aparición de crisis convulsivas durante el tratamiento, atenuándose tras la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. Estos casos han sido descritos con mayor frecuencia durante un tratamiento combinado (en particular con fenobarbital o topiramato) o tras un incremento súbito de las dosis de valproato.

Trastornos del oído y laberinto:

Frecuentes: sordera.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: derrame pleural (eosinófilico).

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hemorragia (ver sección 4.4 y 4.6)

Poco frecuentes: vasculitis

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas*.

Frecuentes: vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor en la parte superior del abdomen, diarrea aparece frecuentemente en algunos pacientes al comienzo del tratamiento y desaparece normalmente después de unos pocos días, sin interrumpir el tratamiento.

* También observadas unos minutos después de la inyección intravenosa y que resuelven espontáneamente en pocos minutos.

Poco frecuentes: pancreatitis que puede llegar a ser mortal. (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliarias:

Frecuentes: lesión hepática (ver Sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: enfermedades de las uñas y lecho ungueal, hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionada con la dosis.

Poco frecuentes: angioedema, erupción, trastornos del pelo (como textura anormal, cambios de color, crecimiento anormal del pelo).

Raras: necrólisis epidémica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, Síndrome DRESS (Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos).

Desconocida: hiperpigmentación.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuentes: se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con ácido valproico.

El mecanismo por el cual el ácido valproico afecta al metabolismo óseo se desconoce.

Raros: lupus eritematoso sistémico (ver sección 4.4), rabdomiólisis (ver sección 4.4).

Trastornos endocrinos:

Poco frecuentes: Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilización, acné, alopecia de patrón masculino y/o andrógenos elevados).

Raras: hipotiroidismo (ver sección 4.6).

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: incontinencia urinaria.

Poco frecuentes: insuficiencia renal.

Raras: enuresis, nefritis túbulo intersticial, síndrome de Fanconi reversible aunque el mecanismo de acción sigue siendo desconocido).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: dismenorrea.

Poco frecuente: amenorrea.

Raras: infertilidad masculina (ver sección 4.6), ovario poliquístico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: hipotermia, edema periférico no grave.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: estado de confusión, alucinaciones, agresividad*, agitación*, trastornos de la atención*

Raras: comportamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*, trastornos del aprendizaje*.

*Estas reacciones adversas han sido principalmente observadas en la población pediátrica.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de valproato en la población pediátrica es comparable al de los adultos, pero algunas reacciones adversas son más graves o se observan principalmente en la población pediátrica. Existe un riesgo particular de daño hepático severo en bebés y niños pequeños, especialmente menores de 3 años. Los niños pequeños también corren un riesgo especial de pancreatitis. Estos riesgos disminuyen con la edad (ver sección 4.4). Los trastornos psiquiátricos como la agresión, la agitación, la alteración de la atención, el comportamiento anormal, la hiperactividad psicomotora y los trastornos del aprendizaje se observan principalmente en la población pediátrica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano; website, www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Entre los signos clínicos de intoxicación destaca confusión, sedación o incluso, coma, miastenia e hipo o arreflexia. En algunos casos también se ha observado hipotensión, miosis, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, colapso circulatorio/shock, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia. Se han descrito fallecimientos tras una sobredosis masiva; no obstante, en general el desenlace es favorable.

En adultos y niños, los altos niveles plasmáticos provocan reacciones neurológicas anormales y cambios de comportamiento. No obstante, los síntomas pueden ser variables y se han descrito convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados. Se han comunicado casos de hipertensión intracraneal asociada a edema cerebral.

La presencia de sodio en las presentaciones con valproato puede dar lugar a hipernatremia cuando existe una sobredosis.

No se conoce un antídoto específico. El tratamiento en régimen hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático y se debe monitorizar la función cardiorrespiratoria. En caso de intoxicación oral se realizará lavado gástrico, que es útil hasta 10 a 12 horas tras la ingestión, y se administrará carbón activado, mejor antes de los 30 minutos después de la ingestión. En este caso, es necesario una vigilancia médica intensiva.

En algunos casos aislados se ha utilizado con éxito la naloxona. Puede ser útil la diuresis forzada o la hemodiálisis. La diálisis peritoneal es poco eficaz.

En caso de sobredosis masiva, hemodiálisis y hemoperfusión han sido utilizadas con éxito.

No hay una experiencia suficiente sobre la eficacia de la perfusión de carbón activado hematogénico o sobre el remplazo completo de plasma o transfusión sanguínea. Por esta razón, particularmente en niños, se recomienda el tratamiento hospitalario intensivo, sin técnicas especiales de desintoxicación, pero con control de la concentración plasmática.

Manejo

En caso de sobredosis de valproato que provoque hiperamonemia, se puede administrar carnitina por vía intravenosa para intentar normalizar los niveles de amonio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilepticos, código ATC: N03AG01.

El ácido valproico es un anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepileptica.

El ácido valproico produce principalmente sus efectos en el sistema nervioso central.

En estudios farmacológicos en animales de experimentación se ha demostrado que el ácido valproico posee propiedades anticonvulsivantes en diversos modelos de epilepsia experimental (crisis generalizadas y parciales).

También en humanos se ha demostrado la actividad antiepileptica del ácido valproico en diversos tipos de epilepsia.

Su mecanismo de acción principal parece relacionado con un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

En algunos estudios *in vitro* se ha demostrado que el ácido valproico estimula la reproducción del virus VIH-1; no obstante, este efecto es modesto, inconstante, no está relacionado con la dosis ni se ha descrito en pacientes.

Existen datos limitados sobre la eficacia del ácido valproico en el tratamiento de los tics infantiles (menores de 15 años).

No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre la eficacia de valproato IV en pacientes con *Status Epilepticus*. Sin embargo, en estudios no controlados, prospectivos y retrospectivos, se han observado respuestas con valproato IV en pacientes en los que había fracaso con las terapias convencionales de primera elección.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad del ácido valproico es casi del 100% tras la administración oral o i.v.

La concentración plasmática en estado de equilibrio se alcanza rápidamente (3 a 4 días) tras la administración oral; con la forma i.v., la concentración plasmática en estado de equilibrio puede alcanzarse en algunos minutos; seguidamente se mantiene con una infusión i.v.

Distribución

Transferencia placentaria (ver sección 4.6)

El valproato atraviesa la barrera placentaria en especies animales y en humanos

- En especies animales, el valproato atraviesa la placenta, en un grado similar al de los humanos.
- En humanos, varias publicaciones evaluaron la concentración de valproato en el cordón umbilical de los recién nacidos en el momento del parto. La concentración sérica de valproato en el cordón umbilical, que representa la de los fetos, fue similar o ligeramente superior a la de las madres.

El volumen de distribución se limita principalmente a la sangre y al intercambio rápido de líquido extracelular. La concentración de ácido valproico en el líquido cefalorraquídeo es similar a la concentración libre en el plasma. El ácido valproico difunde a través de la placenta. Cuando se administra a madres lactantes, el ácido valproico se excreta en la leche materna a concentraciones muy bajas (entre el 1 y el 10% de la concentración sérica total).

El ácido valproico se une fuertemente a las proteínas plasmáticas; la unión a las proteínas es dosis-dependiente y saturable.

Metabolismo

La principal vía de biotransformación del valproato es la glucuronización (~40%) principalmente por UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7.

A diferencia de los demás antiepilepticos, el ácido valproico no incrementa su propia degradación ni la de otros agentes como los estroprogestágenos. Esto es debido a la ausencia de efecto inductor enzimático que implique al citocromo P450.

Eliminación

Aunque la molécula de ácido valproico puede ser dializada, sólo se excreta la forma libre (aproximadamente el 10%).

La semivida es de 8 a 20 horas aproximadamente. Habitualmente es más corta en los niños.

El ácido valproico se excreta principalmente en la orina tras su metabolización a través de glucuronoconjugación y β -oxidación.

Pacientes pediátricos

Por encima de los 10 años, los niños y adolescentes tienen aclaramientos de valproato similares a las informados en adultos. En pacientes pediátricos menores de 10 años, el aclaramiento sistémico de valproato varía con la edad. En neonatos y lactantes de hasta 2 meses de edad, el aclaramiento de valproato disminuye en comparación con los adultos y es el más bajo directamente después del nacimiento. En una revisión de la literatura científica, la vida media del valproato en lactantes menores de dos meses mostró una variabilidad considerable que oscila de 1 a 67 horas. En niños de 2 a 10 años, el aclaramiento de valproato es un 50% mayor que en los adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica:

En estudios de toxicidad crónica en ratas y perros se ha observado: atrofia testicular, degeneración de los vasos deferentes y espermatogénesis insuficiente, así como cambios pulmonares y prostáticos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

El valproato no fue mutagénico en bacterias ni en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y no indujo la reparación del ADN en cultivos primarios de hepatocitos de rata. Sin embargo, *in vivo*, se obtuvieron resultados contradictorios a dosis teratogénicas dependiendo de la vía de administración. Después de la administración oral, la vía predominante en humanos, el valproato no indujo aberraciones cromosómicas en la médula ósea de rata ni efectos letales dominantes en ratones. La inyección intraperitoneal de valproato aumentó las roturas de la cadena de ADN y el daño cromosómico en los roedores. Además, en estudios publicados se ha informado un aumento en el intercambio de cromátidas hermanas en pacientes epilépticos expuestos al valproato en comparación con sujetos sanos no tratados. Sin embargo, se obtuvieron resultados contradictorios al comparar los datos en pacientes epilépticos tratados con valproato con aquellos en pacientes epilépticos no tratados. Se desconoce la relevancia clínica del aumento en el intercambio de cromátidas hermanas.

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de carcinogenicidad convencionales.

Los estudios en animales muestran que la exposición en el útero al valproato produce alteraciones morfológicas y funcionales del sistema auditivo en ratas y ratones.

Toxicidad para la reproducción

Valproato indujo efectos teratogénicos (malformaciones de sistemas de múltiples órganos) en ratones, ratas y conejos.

Los estudios en animales muestran que la exposición en el útero al valproato produce alteraciones morfológicas y funcionales del sistema auditivo en ratas y ratones.

Se han informado anormalidades de comportamiento en la primera generación de crías de ratones y ratas después de la exposición en el útero. También se han observado algunos cambios en el comportamiento en la segunda generación y fueron menos pronunciados en la tercera generación de ratones después de la exposición aguda en el útero de la primera generación a dosis teratogénicas de valproato. Los mecanismos subyacentes y la relevancia clínica de estos hallazgos son desconocidos.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas, se notificaron degeneración / atrofia testicular o anomalías en la espermatogénesis y una disminución del peso de los testículos en ratas y perros adultos después de la administración oral a dosis de 400 mg/kg/día y 150 mg/kg/día, respectivamente con NOAEL asociados para hallazgos testiculares de 270 mg/kg/día en ratas adultas y 90 mg/kg/día en perros adultos.

Las comparaciones del margen de seguridad basadas en el AUC extrapolado en ratas y perros indican que puede no haber margen de seguridad.

En ratas jóvenes, solo se observó una disminución del peso de los testículos a dosis superiores a la dosis máxima tolerada (a partir de 240 mg/kg/día por vía intraperitoneal o intravenosa) y sin cambios histopatológicos asociados. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores masculinos a dosis toleradas (hasta 90 mg/kg/día). Según estos datos, los animales jóvenes no se consideraron más susceptibles a los hallazgos testiculares que los adultos. Se desconoce la relevancia de los hallazgos testiculares para la población pediátrica.

En un estudio de fertilidad en ratas, el valproato a dosis de hasta 350 mg/kg/día no alteró el rendimiento reproductivo masculino. Sin embargo, la infertilidad masculina se ha identificado como un efecto adverso en humanos (ver secciones 4.6 y 4.8).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

El vial contiene valproato sódico.

6.2. Incompatibilidades

La compatibilidad físico-química ha sido estudiada frente a las siguientes soluciones:

Cloruro de sodio 0,9 g por 100 ml.

Glucosa 5 g por 100 ml.

Glucosa 10 g por 100 ml.

Glucosa 20 g por 100 ml.

Glucosa 30 g por 100 ml.

Glucosa 2,55 g + cloruro de sodio 0,45 g por 100 ml.

Bicarbonato de sodio 0,14 g por 100 ml.

Trometamol (THAM) 3,66 g + cloruro de sodio 0,172 g por 100 ml.

A razón de una dosis de 400 mg de Ácido Valproico Altan disuelto en 500 ml de cada una de las soluciones (salvo 250 ml de trometamol).

La solución intravenosa es compatible con el uso de material de PVC, polietileno o vidrio.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Las soluciones para perfusión pueden conservarse antes de su uso entre 2 y 8 °C (con un máximo de 24 horas).

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de 20 ml de vidrio incoloro tipo I con tapón de caucho de clorobutilo encapsulado con cápsula de aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharmaceuticals, S.A.
C/ Cólquide, 6 Portal 2- 1º planta Oficina F
28230 Las Rozas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68033

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>