

## 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 y disolvente para solución inyectable EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Acido Valproico Altan contiene 400 mg de ácido valproico (sal sódica).

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial contiene 55,33 mg de sodio

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Para consultar la lista competa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es de color blanco. El disolvente es transparente e incoloro.

### 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 psicosensoresiales, 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 ( $\geq 12$  años) y adultos ( $\geq 18$  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 ( $\geq 65$  años): 15-20 mg/kg.

### 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).

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

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 el solvente, esperar a que se disuelva y después extraer la cantidad deseada.

Dado el desplazamiento del solvente por ácido valproico, la concentración de la preparación reconstituida será de 95 mg/ml.

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**

Acido 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.
- 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 teratogénico 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 siguientes 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 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.

#### 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.

### **- Insuficiencia hepática**

#### 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. 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.

- Las pruebas de función hepática deben realizarse antes del tratamiento (ver sección 4.3. “Contraindicaciones”) y periódicamente durante los 6 primeros meses, especialmente en pacientes de riesgo (ver sección 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
- Al igual que con la mayoría de medicamentos antiepilépticos, 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.
- 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.
- 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 espontáneos (ver sección 4.8. “Reacciones adversas”).
- 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”).
- 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.
- Se han descrito casos excepcionales de pancreatitis; en consecuencia, los pacientes que experimenten dolor abdominal agudo deben ser sometidos rápidamente a una exploración clínica y determinación de amilasa. En caso de pancreatitis debe suspenderse la administración de ácido valproico.

- 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.
- 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”).
- 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 antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con antiepilépticos 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.

#### ***Advertencias sobre el contenido en sodio***

Este medicamento contiene 2,41 mmol (55,33 mg) de sodio por vial, lo que debe tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

#### ***Carbapenems***

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

#### ***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).

### **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 neurolepticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas; por tanto, se recomienda vigilancia clínica y ajustar la dosificación siempre que proceda.

#### **- 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 puede reducir el metabolismo de lamotrigina e incrementar su semivida media; es preciso ajustar las dosis (reducir la de lamotrigina) cuando proceda. Existen indicios, todavía no confirmados, de que la administración concomitante de lamotrigina y ácido valproico puede incrementar el riesgo de exantemas.

#### **- Zidovudina**

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

#### **- Nimodipino**

En uso concomitante el nivel de nimodipino puede incrementarse significativamente por inhibición metabólica.

#### - *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 incrementar la concentración plasmática de felbamato en aproximadamente un 50%. También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la codeína.

La administración de ácido valproico junto con antibióticos del grupo de los carbapenems, disminuye los niveles plasmáticos hasta un 60% 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.

### **Efectos de otros medicamentos sobre el ácido valproico**

Los antiepilépticos con efecto inductor de enzimas (incluidos *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.

La combinación de *felbamato* y ácido valproico aumenta las concentraciones séricas de ácido valproico. Por ello deben monitorizarse los niveles de ácido valproico.

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

El uso concomitante de ácido valproico 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 ácido valproico. Por lo tanto es recomendable una vigilancia regular de la coagulación sanguínea. El ácido valproico y el ácido acetilsalicílico no deben administrarse conjuntamente en casos de fiebre y dolor, principalmente en bebés y niños.

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

Es posible que medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluyendo el alcohol, puedan exacerbar la toxicidad hepática.

Las concentraciones plasmáticas de ácido valproico y litio deben controlarse de forma regular si se combinan ambos tratamientos.

Se ha observado una reducción de la concentración de ácido valproico en sangre, en ocasiones asociada a convulsiones, en tratamientos de combinación con *panipenem* o *meropenem*. Cuando sea indispensable administrar estos antibióticos se recomienda una monitorización estricta de la concentración de ácido valproico en sangre.

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 ácido valproico es metabolizado parcialmente a cuerpos cetónicos.

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

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Valproato está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. 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 mental

##### *Riesgo de exposición a valproato durante el embarazo*

Tanto la monoterapia con valproato como la politerapia con valproato, están asociadas a un desenlace anormal del embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluya valproato está asociada con un riesgo mayor de malformaciones congénitas que la monoterapia con valproato.

##### *Malformaciones congénitas*

Los datos derivados de un meta-análisis (que incluye registros y estudios cohorte) han mostrado que el 10,73% de los niños de madres epilépticas expuestas a valproato en monoterapia durante el embarazo sufrieron malformaciones congénitas (95% CI: 8,16 -13,29). Este riesgo de malformaciones mayores es más alto que para la población general, para la que el riesgo es del 2-3%. El riesgo es dosis dependiente pero 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, craneostenosis, defectos cardiacos, defectos urogenitales y renales, defectos en las extremidades (que incluye aplasia bilateral del radio), y anomalías múltiples que implican a varios sistemas del organismo.

##### *Trastornos del desarrollo*

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 parece ser dosis dependiente pero, en base a los datos disponibles, no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. 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.

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 antiepilépticos. 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 general estudiada.

Datos limitados sugieren que los niños expuestos a valproato en el útero pueden tener más posibilidades de desarrollar síntomas de déficit de atención/trastornos de hiperactividad (TDAH).

*Niñas 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).

Todos 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.

### 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 hipoglucemia 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, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre del embarazo.

### 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.

## **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 antiepilépticos.

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: Malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver sección 4.4 y sección 4.6).

##### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: Anemia, leucopenia o pancitopenia

Frecuentes: Trombocitopenia

Muy raras: Se ha descrito reducción del fibrinógeno o incremento del tiempo de sangría, habitualmente sin signos clínicos asociados y particularmente con dosis elevadas (el ácido valproico posee un efecto inhibidor sobre la segunda fase de la agregación plaquetaria) (ver sección 4.6. “*Embarazo y Lactancia*”).

##### Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones alérgicas.

##### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Incremento de peso.

Raras: obesidad

Muy raras: Hiponatremia

##### Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: Ataxia

Raras: Diplopía

Muy raras: Demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, parkinsonismo reversible aislado, encefalopatía\*<sup>1</sup>, temblor postural fino y somnolencia (transitorios y/o relacionados con la dosis), hiperamoniemia aislada y moderada\*<sup>2</sup>, hiperactividad o irritabilidad (sobre todo en niños al inicio del tratamiento).

Confusión; en el curso del tratamiento con ácido valproico se han descrito unos pocos casos de estupor o 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 frecuencia máxima con un tratamiento de combinación (en particular con fenobarbital) o tras un incremento súbito de las dosis de ácido valproico.

Casos de hiperamoniemia 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 comunicado hiperamoniemia asociada a síntomas neurológicos. En estos casos, debe considerarse la realización de exploraciones adicionales (ver sección 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

#### Trastornos del oído y laberinto:

Raras: Pérdida de audición, tanto reversibles como irreversibles; sin embargo, no ha podido determinarse la relación causa / efecto.

#### Trastornos vasculares:

Vasculitis

#### Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Dolor, náuseas, diarrea.

Muy raros: Pancreatitis que puede llegar a ser fatal. (ver sección 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

#### Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: Cambios en test hepáticos.

Poco frecuentes: Insuficiencia hepática (ver sección 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme. Pueden aparecer reacciones cutáneas de tipo erupción exantematosas,

Frecuentes: Alopecia (transitorios y/o relacionados con la dosis). Enfermedades de las uñas y del lecho ungueal.

#### Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Enuresis, síndrome de Fanconi (reversible asociado al tratamiento con ácido valproico. Sin embargo, el mecanismo de acción sigue siendo desconocido).

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Amenorrea y menstruaciones irregulares.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy raras: Edema periférico de poca gravedad.

Se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con tratamiento prolongado con ácido valproico. El mecanismo por el cual ácido valproico afecta al metabolismo óseo se desconoce.

### **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](http://www.notificaram.es)

#### **4.9. Sobredosis**

Entre los signos clínicos de intoxicación destacan confusión, sedación o incluso, coma, miastenia e hipo o arreflexia. En algunos casos también se ha observado hipotensión, miosis, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia. 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.

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.

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.

Se han descrito fallecimientos tras una sobredosis masiva; no obstante, lo habitual es un desenlace favorable.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, código ATC: N03AG01.

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

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 antiepiléptica 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).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

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).

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.

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

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

A diferencia de los demás antiepilépticos, 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 P<sub>450</sub>.

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 metabolización a través de glucuronoconjugación y  $\beta$ -oxidación.

## 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 ácido valproico ha demostrado ser teratógeno en ratones, ratas y conejos. Los estudios sobre el potencial mutagénico no han mostrado efecto mutagénico. En estudios de carcinogénesis en ratas y ratones se observó un incremento de la incidencia de fibrosarcoma subcutáneo, en las ratas macho con las dosis altas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

El vial contiene ácido valproico (sal sódica).

La ampolla contiene agua para inyección.

### **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.

Ampolla de 4 ml de vidrio incoloro tipo I.

### **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

28239 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

Diciembre 2018

*Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR incluido en el <prospecto> <cartonaje> <etiquetado>. También puede acceder a esta información en la siguiente dirección de internet: [www...](#) [Incluir la URL específica de la AEMPS].*

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/>