

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 Aurovitas 300 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Ácido Valproico Aurovitas 500 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ácido Valproico Aurovitas 300 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 199,80 mg de valproato sódico y 87 mg de ácido valproico (equivalente a 300 mg de valproato sódico).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido de 300 mg contiene 27,8 mg de sodio.

Ácido Valproico Aurovitas 500 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 333 mg de valproato sódico y 145 mg de ácido valproico (equivalente a 500 mg de valproato sódico).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido de 500 mg contiene 46,2 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Ácido Valproico Aurovitas 300 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimidos recubiertos con película de color blanco o blanquecino, ovalados, biconvexos, con ranura en ambas caras.

El tamaño es: 16,8 × 6,6 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Ácido Valproico Aurovitas 500 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimidos recubiertos con película de color blanco o blanquecino, ovalados, biconvexos, con ranura en ambas caras.

El tamaño es: 17,3 × 9,3 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la epilepsia parcial o generalizada:

- Epilepsia generalizada primaria: convulsiva (clónica, tónica, tónico-clónica, mioclónica) y no convulsiva o crisis de ausencias.
- Epilepsia parcial: convulsiones simples o complejas.
- Convulsiones generalizadas secundarias.

Tratamiento de convulsiones mixtas y generalizadas idiopáticas y/o epilepsia generalizada sintomática (West y Lennox-Gastaut).

Tratamiento de los episodios maníacos en el trastorno bipolar, cuando el litio está contraindicado o no se tolera. Debe sopesarse la continuación del tratamiento después del episodio maníaco en los pacientes que han respondido a valproato para la manía aguda.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Ácido valproico debe ser administrado según criterio médico.

La dosis diaria se debe ajustar según la edad y el peso corporal; sin embargo, se deben tener en cuenta las variaciones significativas de la sensibilidad inter-individual a valproato.

No se ha establecido una correlación satisfactoria entre la dosis diaria, la concentración sérica y el efecto terapéutico. La dosis óptima se basará principalmente en la respuesta clínica. Se puede considerar la medición de los niveles séricos para complementar la monitorización clínica si hay un control de las convulsiones deficiente o cuando se sospechan efectos adversos. El intervalo terapéutico efectivo para los niveles séricos de ácido valproico es generalmente de 40-100 mg/litro (300-700 micromoles/litro).

Teniendo en cuenta el sistema de administración de liberación prolongada y la naturaleza de los excipientes de la preparación, la matriz inerte no se absorbe en el intestino y se elimina en las heces tras la liberación de sustancias activas.

Tratamiento de la epilepsia

Inicio del tratamiento con ácido valproico (vía oral):

- Para pacientes que no están tomando ningún otro antiepiléptico, lo ideal sería incrementar ácido valproico mediante la administración de dosis sucesivas a intervalos de 2 a 3 días para alcanzar la dosis óptima después de una semana.
- Para pacientes que están tomando otro antiepiléptico, ácido valproico se debe incrementar gradualmente hasta alcanzar la dosis óptima después de aproximadamente 2 semanas, y el otro tratamiento se debe reducir gradualmente hasta su retirada completa.

Cuando el paciente requiera la combinación con otros anticonvulsivantes, éstos deben ajustarse lentamente (ver sección 4.5).

La dosificación debe comenzar con 10-15 mg/kg diarios, con un aumento gradual hasta obtener la dosis ideal (ver sección 4.2 “Inicio del tratamiento con Ácido Valproico (vía oral)”). Generalmente, ésta está entre 20 y 30 mg/kg.

Sin embargo, cuando no se logra el control de las convulsiones dentro de este intervalo, la dosis puede incrementarse más; los pacientes deben ser vigilados estrechamente cuando se administran dosis diarias superiores a 50 mg/kg (ver sección 4.4).

- En adultos, la dosis habitual está dentro del intervalo de 20-30 mg/kg por día.
- Aunque los parámetros farmacocinéticos se modifican en las personas de edad avanzada, no se han considerado clínicamente significativos; por lo tanto, la dosis se debe determinar por la respuesta clínica (control de las convulsiones).

Población pediátrica:

En niños, la dosis normal es de alrededor de 30 mg/kg por día.

En el tratamiento de la epilepsia: entre todas las formas farmacéuticas orales disponibles, las formulaciones que son más adecuadas para la administración a niños menores de 11 años son el jarabe, la solución oral y el granulado.

Tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar

Adultos:

El médico a cargo del tratamiento debe establecer y controlar individualmente la dosificación diaria. La dosis diaria inicial recomendada es de 750 mg. Además, en los ensayos clínicos, una dosis inicial de 20 mg de valproato/kg de peso corporal también ha demostrado un perfil de seguridad aceptable. Las formulaciones de liberación prolongada pueden administrarse una o dos veces al día. La dosis debe aumentarse lo más rápidamente posible, para conseguir la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado. La dosis diaria debe adaptarse a la respuesta clínica para establecer la dosis eficaz más baja para el paciente.

La dosis media diaria normalmente está comprendida entre 1.000 y 2.000 mg de valproato. Los pacientes que reciban dosis diarias mayores de 45 mg/kg de peso deben ser estrechamente monitorizados.

La continuación del tratamiento de los episodios maníacos en el trastorno bipolar debe ajustarse individualmente utilizando la dosis eficaz más baja.

Población pediátrica:

No se ha establecido la eficacia de ácido valproico en niños menores de 18 años para el tratamiento de los episodios maníacos del trastorno bipolar. Para consultar la información de seguridad en niños, ver sección 4.8.

Niñas y mujeres en edad fértil

Valproato se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia o el trastorno bipolar. Valproato 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 debe ser dividida en al menos dos dosis individuales (ver sección 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 sódico/ácido valproico es dializable (ver sección 4.9). La dosis debe modificarse de acuerdo a la monitorización clínica del paciente (ver sección 4.4)

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hepatitis aguda o crónica.
- Antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con fármacos.
- Porfiria hepática.
- Pacientes con trastornos del ciclo de la urea (ver sección 4.4).
- Síndrome hepático o pancreático.
- Valproato está contraindicado en las siguientes situaciones en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en el gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa γ (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y en niños menores de 2 años en los que se sospecha que padecen un trastorno relacionado con la POLG (ver sección 4.4).

Tratamiento de la epilepsia

- 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).

Tratamiento del trastorno bipolar

- En el embarazo (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).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Daño hepático grave

Condiciones de aparición

En casos muy raros se ha comunicado daño hepático, incluyendo fallo hepático con desenlace mortal.

Los pacientes con mayor riesgo, especialmente en casos de politerapia anticonvulsivante, son lactantes y niños menores de 3 años con trastornos convulsivos graves y especialmente epilepsia asociada con lesión cerebral, retraso mental y/o enfermedad metabólica o degenerativa congénita. A partir de los 3 años de edad, la incidencia de aparición se reduce significativamente y disminuye progresivamente con la edad.

En la mayoría de los casos, este daño hepático aparece durante los 6 primeros meses de tratamiento.

Síntomas

El diagnóstico precoz se basa, en primer lugar, en los síntomas clínicos. En particular se deben tener en consideración los siguientes problemas que pueden preceder a la ictericia, sobre todo en pacientes de riesgo (ver sección 4.4):

- Por una parte, síntomas inespecíficos, generalmente de inicio repentino, como astenia, anorexia, letargo, somnolencia que, en ocasiones, se asocian a vómitos repetidos y dolor abdominal.
- Por otra parte, 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. Se deben realizar de inmediato exámenes, incluyendo la exploración clínica y la evaluación biológica de la función hepática.

Detección

Se debe evaluar la función hepática antes de empezar el tratamiento y, posteriormente, se debe controlar periódicamente durante los 6 primeros meses de tratamiento. Entre los exámenes habituales, los más significativos son las pruebas que reflejan la síntesis de proteínas, especialmente el tiempo de protrombina. La confirmación de un tiempo de protrombina anormalmente bajo, sobre todo asociado 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.

Como precaución, y en caso de que se administren 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 riesgo afecta especialmente a los niños pequeños, pero disminuye a medida que aumenta la edad. Las crisis graves y los trastornos neurológicos con el tratamiento anticonvulsivo también pueden ser factores de riesgo. El fallo hepático con pancreatitis incrementa el riesgo de desenlace mortal.

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

Ideación y comportamiento suicida

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

Carbapenemes

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

Pacientes en los que se sospecha o que presentan enfermedad mitocondrial

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 γ (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, incluyendo pero no limitados a éstos, encefalopatía idiopática, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estatus epiléptico como cuadro clínico inicial, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivo-motora axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejia o migraña complicada con aura occipital. Se deben realizar 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 antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluyendo status epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, se debe advertir a los pacientes de que consulten inmediatamente con su médico (ver sección 4.8).

Antes del inicio de la terapia se debe realizar una evaluación biológica de la función hepática (ver sección 4.3) y controlarse periódicamente durante los primeros 6 meses, especialmente en pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

Hay que tener en cuenta que, al igual que con la mayoría de los antiepilépticos, se puede producir un aumento aislado y transitorio de las transaminasas hepáticas, especialmente al inicio del tratamiento.

En este caso, se recomienda la realización de determinaciones biológicas más amplias (especialmente el tiempo de protrombina); cuando proceda, puede considerarse un ajuste de la dosis y las pruebas deben repetirse siempre que sea necesario.

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

Aunque sólo en casos muy raros se han observado trastornos inmunitarios durante la administración de valproato sódico, se debe sopesar su beneficio potencial frente su riesgo potencial en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Cuando se sospeche una deficiencia enzimática del ciclo de la urea, se deben realizar exámenes metabólicos antes del tratamiento debido al riesgo de hiperamonemia con el uso de valproato (ver sección 4.3).

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de ganar peso al inicio del tratamiento; se deben adoptar medidas adecuadas para minimizar este riesgo (ver sección 4.8).

Se debe advertir a los pacientes con déficit subyacente de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo II del mayor riesgo de rabdomiólisis cuando toman valproato.

No se recomienda la ingesta de alcohol durante el tratamiento con valproato.

Población pediátrica

Cuando se prescriba ácido valproico, se recomienda administrarlo en monoterapia en niños menores de 3 años. Se debe sopesar 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).

Se debe evitar el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años debido al riesgo de toxicidad hepática.

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 se debe ajustar de acuerdo a la supervisión clínica (ver sección 5.2).

Cuando se sospeche una deficiencia enzimática del ciclo de la urea, se deben realizar exámenes metabólicos antes del tratamiento debido al riesgo de hiperamonemia con el uso de valproato (ver sección 4.3).

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

Cuando se considere la interrupción de la terapia, ésta se debe hacer de forma gradual y no repentinamente, ya que el tratamiento es a largo plazo.

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 está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia

- 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).

Tratamiento del trastorno bipolar

- en embarazo (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 éstos.
- 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 o del trastorno bipolar.
- 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.
- En 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, incluyendo 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.

Para la indicación de trastorno bipolar, si una mujer planea quedarse embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar y se debe interrumpir el tratamiento con valproato y, si fuera necesario, cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción.

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.

La terapia con valproato sólo se debe continuar después de un reanálisis de los beneficios y riesgos del tratamiento de un paciente con valproato por un médico con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.

Ácido Valproico Aurovitas 300 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Este medicamento contiene 27,8 mg de sodio por comprimido, equivalente al 1,39% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Ácido Valproico Aurovitas 500 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Este medicamento contiene 46,2 mg de sodio por comprimido, equivalente al 2,31% 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

Efecto de valproato sobre otros medicamentos

Antipsicóticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas

Valproato sódico puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como antipsicóticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas; se recomienda control clínico y un posible ajuste de la dosis.

Litio

Valproato sódico no tiene efecto sobre los niveles séricos de litio.

Fenobarbital

Valproato sódico incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (debido a la inhibición del catabolismo hepático), con posible aparición de sedación, sobre todo en niños. Por lo tanto, es necesario un control clínico durante los 15 primeros días del tratamiento combinado, con una reducción inmediata de la dosis de fenobarbital ante los primeros signos de sedación, y determinación de las concentraciones plasmáticas de fenobarbital, cuando proceda.

Primidona

Valproato sódico aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona con intensificación de sus efectos adversos (como sedación). Estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo. Se debe realizar un control clínico, ajustando la dosis de primidona cuando sea necesario, sobre todo al comienzo del tratamiento combinado.

Fenitoína

Valproato sódico reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Incrementa la forma libre de fenitoína, dando lugar a posibles síntomas de sobredosis (ácido valproico desplaza a fenitoína de sus lugares de unión a las proteínas plasmáticas y reduce su catabolismo hepático). Por lo tanto, se recomienda el control clínico. Cuando se determinen las concentraciones plasmáticas de fenitoína se debe evaluar la forma libre.

Carbamazepina

Se ha notificado toxicidad clínica con la administración conjunta de valproato y carbamazepina, ya que valproato puede potenciar los efectos tóxicos de la carbamazepina. Se recomienda control clínico, sobre todo al comienzo del tratamiento combinado, con ajuste de dosis cuando proceda.

Lamotrigina

Valproato sódico reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa la semivida media de lamotrigina casi dos veces. Esta interacción puede dar lugar a un incremento de la toxicidad de lamotrigina, en particular erupciones cutáneas graves. Por lo tanto, se recomienda control clínico y ajustar la dosis (reducir la dosis de lamotrigina) cuando proceda.

Zidovudina

Valproato puede incrementar la concentración plasmática de zidovudina, dando lugar a un aumento de la toxicidad de zidovudina.

Felbamato

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

Olanzapina

Ácido valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de olanzapina.

Rufinamida

Ácido valproico puede dar lugar a un incremento en los niveles plasmáticos de rufinamida. Este incremento depende de la concentración de ácido valproico. Se debe tener precaución, especialmente en niños, ya que este efecto es mayor en esta población.

Propofol

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

Nimodipino

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

Efecto de otros medicamentos sobre valproato

Los antiepilépticos con efecto inductor de enzimas (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) reducen las concentraciones séricas de ácido valproico. En caso de tratamiento de combinación, las dosis se deben ajustar de acuerdo a los niveles plasmáticos y a la respuesta clínica.

Por otra parte, 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. Se debe controlar la dosificación de valproato.

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.

Mefloquina incrementa el metabolismo de ácido valproico y, adicionalmente, posee efecto convulsivo; por tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones epilépticas.

La administración concomitante de valproato con agentes de fuerte unión a proteínas (aspirina) puede dar lugar a un incremento de los niveles séricos de ácido valproico libre.

En caso de uso concomitante de anticoagulantes dependientes de la vitamina K se debe realizar una estrecha monitorización del tiempo de protrombina.

Las concentraciones plasmáticas de ácido valproico pueden aumentar (como resultado de la reducción del metabolismo hepático) en caso de uso concomitante con cimetidina o eritromicina.

Carbapenemes (panipenem, meropenem, imipenem.):

La administración de ácido valproico junto con antibióticos del grupo de los carbapenemes ha mostrado niveles disminuidos de ácido valproico, resultando en un descenso del 60%-100% en los niveles de ácido valproico en dos días. Debido al rápido comienzo y al grado de disminución, la administración conjunta de agentes carbapenemes a pacientes estabilizados con ácido valproico no es aconsejable y se debe evitar (ver sección 4.4). Si el tratamiento con estos antibióticos no se puede evitar, se debe llevar a cabo un control estrecho de los niveles sanguíneos de valproato sódico.

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

Inhibidores de la proteasa

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

Colestiramina

Colestiramina puede dar lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de valproato cuando se administran concomitantemente.

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.

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

Los estrógenos son inductores de las isoformas de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) implicadas 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.

Valproato generalmente carece de efecto inductor enzimático; como consecuencia, no reduce la eficacia de agentes estroprogestágenos en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

La administración conjunta de valproato sódico con metamizol, que es un inductor de las enzimas metabolizantes, incluyendo CYP2B6 y CYP3A4, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de valproato sódico, con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se recomienda precaución si metamizol y valproato sódico se administran de forma concomitante; la respuesta clínica y/o los niveles del fármaco deben controlarse según corresponda.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Valproato está contraindicado como tratamiento para el trastorno bipolar durante el embarazo. 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).

Teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo

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. 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

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 (IC del 95%: 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 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 antiepilépticos 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, 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 a 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

Los datos han mostrado que la exposición a valproato en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo físico y mental de los niños expuestos. El riesgo parece ser dependiente de la dosis pero, de acuerdo 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 antiepilépticos 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 en 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 del CI materno.

Existen datos limitados sobre 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 trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (aproximadamente 1,5 veces) en comparación con la población no expuesta en el estudio.

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 de valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para la indicación de trastorno bipolar, si una mujer planea quedarse embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento de trastorno bipolar y se debe interrumpir el tratamiento con valproato y, si fuera necesario, cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.

Mujeres embarazadas

El valproato como tratamiento para el trastorno bipolar está contraindicado para su uso durante el embarazo. 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 tónicas-clónicas maternas y el estatus 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 las 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, incluyendo 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 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 (en especial 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 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 trastornos de la fertilidad son en algunos casos reversibles al menos tres meses 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

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de somnolencia transitoria, especialmente en casos de politerapia anticonvulsiva o asociación con benzodiazepinas (ver sección 4.5).

4.8. Reacciones adversas

Se utiliza la convención de frecuencia MedDRA:

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 ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

Raras: síndrome mielodisplásico.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, trombocitopenia (ver sección 4.4).

Poco frecuentes: pancitopenia, leucopenia.

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

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 del metabolismo y la nutrición

Frecuentes: hiponatremia, aumento de peso*.

*El aumento de peso, al tratarse de un factor de riesgo del síndrome del ovario poliquístico, debe ser monitorizado cuidadosamente (ver secciones 4.4 y 4.6).

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

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

Trastornos psiquiátricos

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

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

*Estas reacciones adversas se han observado principalmente en la población pediátrica.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: temblor.

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

Poco frecuentes: coma*, encefalopatía*, letargo* (ver a continuación), parkinsonismo reversible, ataxia, parestesia.

Poco frecuentes: agravamiento de las convulsiones (ver sección 4.4).

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

Frecuencia no conocida: sedación.

*Estupor y letargo que evolucionan a coma transitorio/encefalopatía con el tratamiento con valproato sódico; casos aislados o asociados a un aumento de la aparición de crisis convulsivas durante el tratamiento, que son reversibles tras la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. Estos casos se han asociado a menudo con la politerapia (especialmente con fenobarbital o topiramato) o tras un incremento demasiado rápido de las dosis de valproato sódico.

*Trastornos del oído y laberinto

Frecuentes: pérdida de audición.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hemorragia (ver sección 4.4 y 4.6).

Poco frecuentes: vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: derrame pleural.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas*.

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

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

Poco frecuentes: pancreatitis, a veces mortal (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: daño hepático (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

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

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

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 valproato sódico. Se desconoce el mecanismo por el cual valproato sódico afecta al metabolismo óseo.

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

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: incontinencia urinaria.

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

Poco frecuentes: insuficiencia renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: dismenorrea.

Poco frecuentes: amenorrea.

Raras: infertilidad masculina, ovario poliquístico.

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: hipotermia, edema periférico no grave.

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 biotinidasa.

Debido a que el valproato se elimina principalmente a través del riñón en forma de cuerpos cetónicos, la prueba de cuerpos cetónicos en orina puede dar falsos positivos en pacientes diabéticos.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de valproato en la población pediátrica es comparable al de adultos, pero algunas reacciones adversas son más graves o se observan principalmente en la población pediátrica. Existe especial riesgo de daño hepático grave 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 agresividad, agitación, alteración de la atención,

comportamiento anormal, hiperactividad psicomotora y 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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Los signos de intoxicación masiva aguda normalmente se manifiestan como coma con hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis, alteración de la función respiratoria, acidosis metabólica, hipotensión y colapso circulatorio/shock. Se han descrito fallecimientos tras una sobredosis masiva; sin embargo, en general el desenlace es favorable.

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 formulaciones con valproato puede dar lugar a hiponatremia en caso de sobredosis.

El tratamiento hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático: lavado gástrico, que es útil hasta 10 a 12 horas después de la ingestión, y monitorización de la función cardiorrespiratoria.

En algunos casos aislados se ha utilizado naloxona con éxito.

En caso de sobredosis masiva, la hemodiálisis y la hemoperfusión se han utilizado con éxito.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sistema nervioso central, Antiepilépticos y anticonvulsivantes, código ATC: N03AG01

Fármaco antiepiléptico de amplio espectro.

Los estudios farmacológicos en animales han mostrado que el valproato sódico posee propiedades anticonvulsivantes en diversos modelos de epilepsia experimental (crisis generalizadas y parciales). También en humanos se ha demostrado la actividad antiepiléptica del valproato sódico en diferentes tipos de epilepsia.

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

Además de su actividad anticonvulsiva en modelos animales de convulsiones tónicas, clónicas, parciales y complejas, valproato ha mostrado actividad ansiolítica y antidepresiva en modelos de ansiedad y depresión. Al igual que con otros fármacos antiepilépticos y el litio, el mecanismo de acción del valproato no se comprende completamente. Sin embargo, su capacidad demostrada para potenciar la acción inhibitoria del GABA en el SNC parece tener un papel importante tanto en sus efectos antiepilépticos como en los efectos estabilizadores del estado de ánimo. Existe evidencia de que el valproato aumenta las concentraciones del GABA en el SNC y que los cambios de humor están relacionados con niveles anormalmente bajos del

GABA. También se ha demostrado que el valproato reduce la actividad neuronal excesiva, que presumiblemente contribuye a sus efectos terapéuticos. Es probable que otros neurotransmisores, además del GABA, estén involucrados en cambios de humor.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta del valproato sódico es casi del 100% tras la administración oral.

Distribución

El volumen de distribución varía de 0,1 a 0,4 l/kg, lo que sugiere que la distribución se limita principalmente a la sangre y los fluidos extracelulares de intercambio rápido.

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.

Biotransformación

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

La concentración de ácido valproico en el líquido cefalorraquídeo es similar a la concentración libre en el plasma. El valproato sódico atraviesa la placenta. Cuando se administra a madres lactantes, el valproato sódico se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas (entre el 1 y el 10% de la concentración sérica total).

Tras la administración oral, la concentración plasmática en estado de equilibrio se alcanza rápidamente (3 a 4 días).

La unión a proteínas de valproato es muy importante. Es dependiente de la dosis y saturable.

La molécula de valproato es dializable y sólo se excreta la forma libre (aproximadamente el 10%).

A diferencia de la mayoría de otros fármacos antiepilépticos, el valproato sódico 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

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

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

Población pediátrica

A partir de los 10 años, los niños y adolescentes tienen un aclaramiento de valproato similar al notificado en adultos. En pacientes pediátricos menores de 10 años, el aclaramiento sistémico de valproato varía con la edad. En recién nacidos y lactantes de hasta 2 meses de edad, el aclaramiento de valproato disminuye en comparación con los adultos y el más bajo es inmediatamente después del nacimiento. En una revisión de la bibliografía científica, la semivida de valproato en lactantes menores de dos meses mostró una considerable variabilidad que oscila de 1 a 67 horas. En niños de 2 a 10 años, el aclaramiento de valproato es un 50% mayor que en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos teratogénos produjeron alteraciones morfológicas y funcionales del sistema auditivo en ratones, ratas y conejos. Los estudios de toxicidad crónica en animales han mostrado una reducción en la espermatogénesis y atrofia testicular.

Los estudios *in vivo* e *in vitro* no han mostrado efectos genotóxicos.

En estudios de carcinogénesis en ratas y ratones se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de fibrosarcoma subcutáneo en las ratas macho y adenoma pulmonar y hepático y carcinoma en ratones macho. La importancia para el uso clínico y la relación causal entre el aumento de la incidencia de tumores en ratones y ratas macho y la exposición al valproato aún no está clara.

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.

Toxicidad para la reproducción

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

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 1250 mg / kg / día y 150 mg / kg / día, respectivamente.

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

Núcleo del comprimido

Sílice coloidal hidratada

Hipromelosa, tipo 2208 (15000 cps)

Hipromelosa, tipo 2910 (4000 cps)

Acesulfamo de potasio

Recubrimiento del comprimido

Laurilsulfato de sodio

Sebacato de dibutilo

Copolímero de metacrilato butilado básico

Estearato de magnesio

Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ácido Valproico Aurovitas comprimidos de liberación prolongada está disponible en envases blíster (triple laminado moldeado en frío (Alu-Alu)) y en frasco (frasco de polietileno de alta densidad opaco blanco y frasco de polipropileno opaco blanco, cerrados con tapón de polipropileno opaco blanco con gel de sílice como desecante).

Tamaños de envase en blíster:

300 mg: 20, 30, 50, 60, 90 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

500 mg: 30, 40, 50, 60, 90 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Tamaños de envase en frasco:

28 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ácido Valproico Aurovitas 300 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 84.517
Ácido Valproico Aurovitas 500 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 84.516

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

Diciembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2023

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/>).