

FICHA TÉCNICA

▼ 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

Depakine 100 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- * Cada vial de Depakine 100 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable contiene:
 - 400 mg de valproato sódico
- * Cada ampolla de disolvente para solución inyectable contiene:
 - 4 ml de agua para preparaciones inyectables

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

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, Depakine 100 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable (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

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 valproato.

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/día a administrar de valproato recomendada es:

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

En pacientes con tratamiento instaurado por vía oral, se administrará Depakine 100 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable 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.

* Ancianos (≥ 65 años): 15-20 mg/kg.

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

EN NINGÚN CASO SE ADMINISTRARÁ Depakine 100 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable POR VÍA DISTINTA A LA INTRAVENOSA.

Reconstituir la preparación inyectando en la ampolla el solvente, esperar a que se disuelva y después extraer la cantidad deseada.

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

Depakine 100 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable 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.

Niñas, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas

Depakine se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia. El tratamiento únicamente se debe iniciar si otros tratamientos no son eficaces o no se toleran (ver secciones 4.4 y 4.6), y el beneficio y el riesgo se deben reconsiderar cuidadosamente con revisiones regulares del tratamiento. Preferiblemente Depakine se debe prescribir como monoterapia y a la menor dosis eficaz, si fuera posible como formulaciones de liberación prolongada para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas. La dosis diaria se debe dividir en, al menos, dos dosis individuales.

4.3 Contraindicaciones

- * Hipersensibilidad a valproato sódico o a alguno de los excipientes.
- * Hepatitis aguda.
- * Hepatitis crónica.
- * Antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con fármacos.
- * Porfiria hepática.
- * Hepatopatía previa o actual y/o disfunción actual grave de hígado o páncreas.
- * Trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados.
- * Pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea (ver sección 4.4).
- * 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

Niñas/mujeres adolescentes/mujeres en edad fértil/embarazo:

Depakine no se debe utilizar en niñas, en mujeres adolescentes, en mujeres en edad fértil y en mujeres embarazadas a menos que los tratamientos alternativos no sean eficaces o no se toleren, porque el potencial teratogénico y el riesgo de desarrollar trastornos del desarrollo en niños expuestos a valproato en el útero son altos. El beneficio y riesgo se deben reconsiderar cuidadosamente con revisiones regulares del tratamiento, en la pubertad y urgentemente cuando una mujer en edad fértil en tratamiento con Depakine planea un embarazo o si se queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y deben ser informadas de los riesgos asociados al uso de Depakine durante el embarazo (ver sección 4.6).

El prescriptor se debe asegurar de que a la paciente se le facilita información comprensible sobre los riesgos con materiales adecuados, como un documento informativo para la paciente que le ayude a entender los riesgos.

En particular el prescriptor se debe asegurar que la paciente entiende:

- La naturaleza y magnitud de los riesgos de la exposición durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.
- La necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz.
- La necesidad de una revisión regular del tratamiento.
- La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando quedarse embarazada o si existe la posibilidad de embarazo.

En mujeres que planean quedarse embarazadas, se deben hacer todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible (ver sección 4.6).

El tratamiento con valproato únicamente se debe continuar después de una reevaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia.

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, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Deben realizarse pruebas de mutaciones de la POLG de acuerdo con la práctica clínica actual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos (ver sección 4.3).

Agravamiento de las convulsiones

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

Disfunción 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 Depakine. 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, pero 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 valproato. 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) y periódicamente durante los 6 primeros meses, especialmente en pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

Al igual que con la mayoría de fármacos 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 (incluida tasa de protrombina); cuando proceda puede considerarse un ajuste de la dosis y las pruebas deben repetirse siempre que sea necesario.

Cuando se prescriba Depakine se recomienda administrarlo en monoterapia en niños menores de 3 años; sin embargo, debe sopesarse el beneficio potencial de Depakine frente al riesgo de insuficiencia hepática o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.4). 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).

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).

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

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

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 valproato (ver sección 4.3).

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

Los pacientes con déficit subyacente de carnitina palmitoiltransferasa tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiólisis cuando toman valproato.

Durante el tratamiento los pacientes no deberán ingerir alcohol.

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 el ácido valproico.

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

Carbapenems

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas

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

Litio

Depakine no tiene efecto sobre los niveles séricos de litio.

Fenobarbital

Depakine 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

Depakine 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

Depakine 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 valproato 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

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

Zidovudina

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

Felbamato

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

Olanzapina

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

Rufinamida

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

Propofol

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

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

Efectos de otros fármacos sobre valproato

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

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

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

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

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

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

Carbapenems

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.

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

Inhibidores de la proteasa

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

Colestiramina

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

Otras interacciones

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

Quetiapina

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

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

Habitualmente, el valproato 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

Embarazo

Depakine no se debe utilizar en niñas, en mujeres adolescentes, en mujeres en edad fértil y en mujeres embarazadas, a menos que otros tratamientos no sean eficaces o no se toleren. Las mujeres en edad fértil deben utilizar durante el tratamiento un método anticonceptivo eficaz. En mujeres que planean quedarse embarazadas se deben hacer todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible.

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

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

Si una mujer quiere planear un embarazo

- Durante el embarazo las convulsiones tónico clónicas maternas y el status epilepticus con hipoxia pueden dar lugar a un riesgo concreto de muerte para la madre y el feto.
- En mujeres que planean quedarse embarazadas o que están embarazadas, se debe reevaluar el tratamiento con valproato.
- En mujeres que planean quedarse embarazadas se deben realizar todos los esfuerzos para pasar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible.
- No se debe interrumpir el tratamiento con valproato sin una reevaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia. Si en base a una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, se continua el tratamiento con valproato durante el embarazo, se recomienda:
 - Utilizar la mínima dosis eficaz y dividir la dosis diaria de valproato en varias dosis pequeñas para tomarlas a lo largo del día. El uso de formulaciones de liberación prolongada es preferible a otras formulaciones para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas.

- Suplementos de folato antes del embarazo pueden disminuir el riesgo de defectos del tubo neural comunes a todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos al nacimiento o las malformaciones debidas a la exposición a valproato.
- Establecer una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

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 Depakine 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

Depakine 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. Por lo que el aumento del peso deberá estar estrechamente controlado, ya que puede ser un factor de riesgo en el síndrome del ovario poliquístico. Se han observado casos graves (e incluso mortales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de 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: $< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Trastornos congénitos, familiares y genéticos:

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuentes: anemia, trombocitopenia (ver sección 4.4).

Poco frecuentes: pancitopenia, leucopenia.

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

Exploraciones complementarias:

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

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

Trastornos del sistema nervioso:

Muy Frecuentes: temblor.

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

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

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

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

Trastornos del oído y laberinto:

Frecuentes: sordera.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: derrame pleural.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas*.

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

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

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

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: insuficiencia renal.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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

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

Raras: necrosis 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 Depakine.

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

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

Trastornos endocrinos:

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

Raras: hipotiroidismo (ver sección 4.6).

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuentes: hiponatremia, aumento de peso*.

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

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

* Casos de hiperamonemia aislada y moderada, que no se acompaña de alteraciones en las pruebas de función hepática, y que no debe ser motivo para suspender el tratamiento. Asimismo, se ha notificado hiperamonemia asociada a síntomas neurológicos. En estos casos, debe considerarse la realización de exploraciones adicionales (ver sección 4.4).

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

Raras: síndrome mielodisplásico.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hemorragia (ver sección 4.4 y 4.6).

Poco frecuentes: vasculitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: hipotermia, edema periférico no grave.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: lesión hepática (ver Sección 4.4).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: dismenorrea.

Poco frecuente: amenorrea.

Raras: infertilidad masculina, ovario poliquístico.

Trastornos psiquiátricos

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

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

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

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 medicamento de uso humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

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

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

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

No se conoce un antídoto específico. El tratamiento en régimen hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático y se debe monitorizar la función cardiorrespiratoria. En caso de intoxicación oral se realizará lavado gástrico, que puede ser 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 necesaria una vigilancia médica intensiva.

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

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

No hay una experiencia suficiente sobre la eficacia de la perfusión de carbón activado hematogénico o sobre el reemplazo 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos. Código ATC: N03AG01. El valproato sódico es un anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepiléptica.

El valproato produce principalmente sus efectos en el sistema nervioso central.

En estudios farmacológicos en animales de experimentación se ha demostrado 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 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 valproato sódico estimula la reproducción del virus VIH-1; no obstante, este efecto es modesto, inconstante, no está relacionado con la dosis ni se ha descrito en pacientes.

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

- * La biodisponibilidad del valproato sódico 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 valproato sódico difunde a través de la placenta. Cuando se administra a madres lactantes, el valproato sódico 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 valproato se une fuertemente a las proteínas plasmáticas; la unión a las proteínas es dosis-dependiente y saturable.
- * Aunque la molécula de valproato puede ser dializada, sólo se excreta la forma libre (aproximadamente el 10%).
- * A diferencia de los demás 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.
- * 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.

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

- * Vial: No contiene.
- * Ampolla: Agua para preparaciones inyectables.

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 + ClNa 0,45 g por 100 ml.
- * Bicarbonato de sodio 0,14 g por 100 ml.
- * Trometamol (THAM) 3,66 g + ClNa 0,172 g por 100 ml.

a razón de una dosis de 400 mg de Depakine inyectable 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, politeno o vidrio.

6.3 Periodo de validez

36 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Debe conservarse a temperatura ambiente; 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: vidrio incoloro tipo I con tapón de caucho de clorobutilo encapsulado con cápsula de aluminio.
- * Ampolla: vidrio incoloro tipo I.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
C/ Josep Pla, 2
08019 - Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.352

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

02/11/1995

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2017