

# Valpakine®

**Valpakine®** Perú/ Tab. 500 mg

**Valpakine®** Ecuador/ Tab. 500 mg

**Valpakine®** Perú / solución

**Valpakine®** Ecuador/ solución

**Valpakine®** Bolivia-Costa Rica-Rep. Dominicana-Ecuador  
Guatemala-Honduras-El Salvador / **solución oral 200 mg/ mL**

**Valpakine®** Bolivia-Rep. Dominicana-Ecuador-Guatemala  
Honduras-El Salvador / **Tab. 500 mg/ mL**



**sanofi**

# Valpakine<sup>®</sup>

Perú / **Tab. 500 mg comprimidos recubiertos**





## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### VALPAKINE®

#### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

VALPAKINE® 500mg

Valproato de sodio

Comprimido recubierto gastrorresistente

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto gastrorresistente contiene:

Valproato de sodio.....500 mg

Excipientes: Estearato de Magnesio, Talco, Silicato de calcio, Povidona, Agua purificada, Polietilenglicol, Almidón de maíz, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro amarillo, Acetofalato de celulosa, Dietilftalato.

Este medicamento contiene 47 mg de sodio por comprimido. Tener en cuenta en los pacientes que siguen una dieta hiposódica estricta.

#### 3. INFORMACIÓN CLÍNICA

##### 3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

**En adultos:** En monoterapia o en asociación con otro tratamiento antiepiléptico:

- Tratamiento de epilepsias generalizadas: crisis clónicas, tónicas, tónico-clónicas, ausencias, crisis mioclónicas, atónicas y síndrome de Lennox-Gastaut.
- Tratamiento de epilepsias parciales: crisis parciales con o sin generalización secundaria.

**En niños:** En monoterapia o en asociación con otro tratamiento antiepiléptico:

- Tratamiento de epilepsias generalizadas: crisis clónicas, tónicas, tónico-clónicas, ausencias, crisis mioclónicas, atónicas y síndrome de Lennox-Gastaut.
- Tratamiento de epilepsias parciales: crisis parciales con o sin generalización secundaria.

**En niños:**

- Prevención de la recurrencia de las convulsiones después de una o más convulsiones febriles, que presentan los criterios para las convulsiones febriles complicadas, por falta de eficacia de la profilaxis intermitente con benzodiazepinas ha fallado.

##### 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### Niñas y mujeres en edad fértil

Valproato debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia.

Valproato no debe utilizarse en niñas y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos hayan sido ineficaces o no tolerados. En este caso, valproato está prescrito y administrado de acuerdo con el Programa de Prevención del Embarazo de Valproato (ver secciones 3.3 y 3.4).

Esta forma de dosificación no es adecuada para niños menores de 6 años (riesgo de asfixia)

Entre las formas farmacéuticas orales, el jarabe, la solución oral y los gránulos de liberación prolongada son más apropiados para la administración a niños menores de 11 años.

### Posología

Posología promedio diaria:

- Lactantes y niños: 30 mg por Kg (de preferencia se usarán jarabes, soluciones orales o granulados de liberación prolongada).
- Adolescentes y adultos: 20 a 30 mg/Kg (de preferencia se usarán comprimidos, comprimidos o granulados de liberación prolongada).

### Vía de administración

La dosis cotidiana se debe administrar en 2 o 3 dosis divididas, de preferencia durante las comidas.

### Inicio del tratamiento

- Si se trata de un paciente que ya está en tratamiento y que recibe otros antiepilépticos, se debe introducir progresivamente el valproato de sodio para alcanzar la dosis óptima en dos semanas, luego los tratamientos concomitantes se reducirán si es necesario sobre la base de eficacia del tratamiento.
- Si se trata de un paciente que no recibe otros antiepilépticos, la dosis debe aumentarse gradualmente, preferiblemente cada 2 ó 3 días a fin de alcanzar la dosis óptima en una semana aproximadamente.
- Si es necesario, se debe asociar con otros antiepilépticos de forma gradual (ver la sección 3.5).

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

El tratamiento con Valpakine debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, trastorno bipolar o migraña. Valpakine no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres en edad fértil, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.

Valpakine debe ser prescrito preferiblemente en monoterapia y con la dosis mínima 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.

## 3.3 CONTRAINDICACIONES



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

Valpakine está contraindicado en las siguientes situaciones:

### Tratamiento de la Epilepsia:

- En el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.
- En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (Ver apartado Advertencias y Precauciones).

### Tratamiento del trastorno bipolar y el tratamiento profiláctico de la crisis de migraña:

- En el embarazo.
  - En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (Ver apartado Advertencias y Precauciones).
- 
- Antecedente de hipersensibilidad al valproato, divalproato de sodio, valpromida o alguno de los componentes del medicamento.
  - Hepatitis aguda.
  - Hepatitis crónica.
  - Antecedente personal o familiar de hepatitis grave, en particular, medicamentosa.
  - Porfiria hepática.
  - Pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea (ver la sección 3.4).
  - El valproato está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en el gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), por ejemplo, el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y en niños menores de dos años con probable trastorno relacionado con la POLG (ver la sección 3.4).
  - Asociación con la mefloquina, el hypericum (ver la sección 3.5).

## 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Advertencias especiales

Valproato no debe usarse en niñas y en mujeres en edad fértil, a menos que otros tratamientos hayan sido ineficaces o no sean tolerados. Si ningún otro tratamiento es posible, el Programa de Prevención del Embarazo que se indica a continuación se debe cumplir.

**Exacerbación de las convulsiones** Al igual que con otros fármacos antiepilépticos, la toma de valproato puede, en lugar de mejorar, provocar una exacerbación reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluyendo el status epiléptico) o la aparición de nuevos tipos de convulsiones en el paciente. En caso de convulsiones agravadas, se debe recomendar al paciente que consulte inmediatamente a su médico (ver la sección 3.8). Estas crisis se distinguen de los que pueden ocurrir durante una interacción farmacocinética (ver la sección 3.5), toxicidad (hepatopatía o encefalopatía – ver las secciones 3.4 y 3.8) o una sobredosis.

Dado que este medicamento se transforma en el cuerpo en ácido valproico, no debe combinarse con otros fármacos que sufren esta misma transformación para evitar una sobredosis de ácido valproico (por ejemplo: divalproato, valpromida).



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### **Daño Hepático**

#### **Condiciones de ocurrencia**

Se han reportado padecimientos hepáticos severos e incluso mortales de manera excepcional.

Los pacientes con mayor riesgo son los lactantes y niños menores de 3 años con epilepsia severa y, en particular, epilepsia asociada con daño cerebral, retraso mental y/o una enfermedad metabólica o degenerativa genética, son los más expuestos a este riesgo. En niños mayores de 3 años, la incidencia de ocurrencia disminuye significativamente y progresivamente con la edad.

En la mayoría de los casos se observaron estos daños en el hígado durante los 6 primeros meses del tratamiento; con mayor frecuencia entre la 2da y 12ava semana; y por lo general, durante la politerapia anticonvulsivante.

#### **Signos sugerentes**

El diagnóstico precoz se basa principalmente en los síntomas clínicos. En particular, debe considerarse estos 2 tipos de manifestaciones, que pueden preceder a la ictericia, especialmente en pacientes de riesgo (ver en “condiciones de ocurrencia”):

- En primer lugar, los signos generales no específicos, por lo general, las apariciones repentinas de astenia, anorexia, letargia, somnolencia; a veces acompañada de vómitos repetidos y de dolores abdominales.
- En segundo lugar, la reaparición de las convulsiones durante el tratamiento correctamente llevado.

Pacientes (o su familia para niños) se les debe indicar reportar inmediatamente tales signos a un médico en caso de que ocurran. Investigaciones, Esto incluirá otro examen clínico, la práctica inmediata de un control biológico de las funciones hepáticas.

#### **Detección**

Durante los 6 primeros meses del tratamiento, se debe realizar periódicamente un control de las funciones hepáticas.

Por medio de los exámenes convencionales, las pruebas que reflejan la síntesis de proteínas y, en particular, el TP (tiempo de protrombina) es el más pertinente. La confirmación de un tiempo de protrombina anormalmente bajo, sobre todo si va acompañado de otras alteraciones biológicas (disminución significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación, aumento de la bilirrubina, elevación de las transaminasas – ver la sección 3.4), debe conducir a la suspensión del fármaco (así también los derivados del salicilato como precaución, en caso de que sean prescritos concomitantemente, dado que utilizan la misma vía metabólica).

### **Pancreatitis**



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

Los casos de pancreatitis cuya evolución es a veces mortal, se ha reportado muy raramente. Pueden observarse independientemente de la edad y de la duración del tratamiento, los niños pequeños se ven particularmente expuestos a este riesgo.

La pancreatitis de evolución desfavorable se observa generalmente en los niños pequeños o en los pacientes con epilepsia severa, daño cerebral o en politerapia antiepiléptica.

La insuficiencia hepática asociada con la pancreatitis aumenta el riesgo de evolución mortal.

En caso del síndrome de dolor abdominal agudo como en el caso de los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y/o anorexia. Es necesario sugerir el diagnóstico de pancreatitis; y en caso de la elevación de las enzimas pancreáticas, suspender el tratamiento estableciendo las medidas terapéuticas alternativas necesarias.

### **Riesgo de suicidio**

En muchas ocasiones se reportaron ideas y comportamientos suicidas en los pacientes tratados con antiepilépticos para varias indicaciones. Un metaanálisis aleatorizado controlado con placebo con fármacos antiepilépticos también ha mostrado un ligero aumento del riesgo de ideas y comportamientos suicidas. Las causas de este riesgo no se conocen, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento en el riesgo por el valproato.

Por lo tanto, se debe vigilar a los pacientes estrechamente para detectar todo tipo de signo de ideas o comportamientos suicidas, y se debe considerar un tratamiento adecuado. Se debe recomendar a los pacientes (y a sus cuidadores) consultar al médico en caso de aparición de ideas y signos de comportamiento suicida.

**Pacientes con enfermedad mitocondrial conocida o posible** El valproato puede desencadenar o empeorar los síntomas clínicos de la enfermedad mitocondrial subyacente causada por mutaciones en el ADN mitocondrial y en el gen nuclear que codifica la enzima polimerasa mitocondrial gamma (POLG).

En particular, los casos de insuficiencia hepática aguda inducida por el valproato y los decesos relacionados con este se han notificado con mayor frecuencia en los pacientes con síndromes hereditarios neurometabólicos causados por la mutación del gen POLG; por ejemplo, el síndrome de Alpers-Huttenlocher.

Se debe sospechar de los trastornos relacionados con la POLG en los pacientes con antecedentes familiares o con síntomas que evoquen un trastorno relacionado con la POLG; incluyendo, encefalopatía idiopática, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), un estado de epilepsia presente, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivo-motora axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Para la evaluación de diagnóstico de estos trastornos, se debe hacer una prueba de mutaciones de la POLG según las prácticas clínicas actuales (ver la sección 3.3)



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### **Interacciones medicamentosas**

No se recomienda tomar este medicamento junto con la lamotrigina o los carbapenems (ver la sección 3.5).

Este medicamento contiene 47 mg de sodio por comprimido. lo que equivale al 3,5% de la ingesta alimentaria diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio por adulto. Tener en cuenta en los pacientes que siguen una dieta hiposódica estricta.

### **Trastornos cognitivos o extrapiramidales**

Los trastornos cognitivos o extrapiramidales pueden estar asociados con hallazgos por imágenes de atrofia cerebral. De este modo, este tipo de cuadro clínico se puede confundir con la demencia o la Enfermedad de Parkinson. Estos trastornos son reversibles con la interrupción del tratamiento (ver sección 3.8).

### **Precauciones de uso**

Realizar un control biológico de la función hepática antes de iniciar el tratamiento (ver la sección 3.3) y el seguimiento periódico durante los 6 primeros meses; sobre todo en pacientes de riesgo (ver la sección 3.4).

Se hace hincapié en que al inicio del tratamiento se puede observar un aumento moderado, aislado y transitorio de las transaminasas que no se acompaña de ningún signo clínico, como en la mayoría de antiepilépticos.

En este caso, se aconseja practicar una evaluación biológica más completa (tiempo de protrombina en particular), y a reconsiderar eventualmente la dosis y a repetir los controles según la evolución de los parámetros.

En los niños menores de 3 años, se recomienda el uso de valproato en monoterapia, después de evaluar el beneficio terapéutico contra el riesgo de enfermedad hepática y pancreatitis en pacientes de este grupo de edad (ver la sección 3.4).

Se recomienda un examen hematológico (hemograma completo que incluye plaquetas, tiempo de sangrado y coagulación) antes del tratamiento, a los 15 días y al final del tratamiento; así como antes de una intervención quirúrgica y en el caso de hematomas o hemorragias espontáneas (ver la sección 3.8)

En los niños, evitar la prescripción simultánea de salicilatos, debido al riesgo de hepatotoxicidad (ver la sección 3.4) y al riesgo de sangrado.

En casos de insuficiencia renal, se debe tener en cuenta el aumento de las concentraciones séricas libres de ácido valproico y, en consecuencia, disminuir la dosis.

Este medicamento está contraindicado en pacientes con deficiencia enzimática del ciclo de la urea. Algunos casos de hiperamonemia asociados con estado de estupor o coma han sido descritos en



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

estos pacientes (ver la sección 3.3).

En los niños que presentan antecedentes hepato-digestivos inexplicables (anorexia, vómitos, acceso de citólisis), el acceso al letargo o coma, retraso mental o con antecedentes familiares de muerte neonatal o en la infancia, se deben realizar exploraciones metabólicas incluyendo los niveles de amoníaco en ayunas y postprandial antes del tratamiento con valproato.

Aunque se reconoce que este medicamento raramente ha causado manifestaciones inmunológicas, su uso en pacientes con lupus eritematoso sistémico debe ponderarse de acuerdo con la relación riesgo/beneficio.

Al inicio del tratamiento se debe informar a los pacientes del riesgo de aumento de peso, y se deben tomar las medidas necesarias, sobre todo en la dieta, para minimizarlo.

La excreción del valproato es principalmente mediante la orina, en parte, en forma de cuerpos cetónicos. La búsqueda de cetonas puede dar falsos positivos en los pacientes con diabetes.

Se debe advertir a los pacientes con déficit de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo II del aumento del riesgo de rabiomíolisis cuando se toma el valproato.

No se recomienda el consumo de alcohol durante el tratamiento con Valpakine.

### Plan de Prevención de Embarazos

Valproato tiene un alto potencial teratógeno y los niños expuestos en el útero a Valproato tienen un riesgo alto de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.

Valpakine está contraindicado en las siguientes situaciones:

### Tratamiento de la epilepsia

- En el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.
- En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (Ver Apartado de Advertencias y Precauciones).

### Tratamiento del trastorno bipolar y tratamiento profiláctico de las crisis de migraña

- En embarazo.
- En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (Ver Apartado de Advertencias y Precauciones).

### Condiciones del Plan de Prevención de Embarazos

El prescriptor se debe asegurar de lo siguiente:

- Evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar al paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar estos.
- Valorar la posibilidad de embarazo en todas las pacientes.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

- 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, 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 evaluar a tiempo 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 reconocido que entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas al uso de valproato.

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 descartar la posibilidad de 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



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

el test de embarazo (test de embarazo en plasma), confirmado por un profesional sanitario, para evitar el uso involuntario durante el embarazo. Esta prueba de embarazo debe repetirse a intervalos regulares durante el tratamiento.

### Anticoncepción

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

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

### Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

El especialista debe revisar al menos una vez al año si Valproato es el tratamiento más apropiado para la paciente. El especialista médico debe discutir el formulario del acuerdo anual de atención en el momento de iniciar el tratamiento y en el momento de cada evaluación anual y debe asegurarse de que el paciente ha comprendido su contenido. El acuerdo de atención médica debe ser debidamente completado y firmado por el prescriptor y el paciente (o el representante legal del paciente).

### Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia si una mujer planea quedar 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. 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 trastorno bipolar y migraña si una mujer planea quedar embarazada, 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 alterativo antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### En caso de embarazo

Si una mujer en tratamiento con valproato 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 derivadas a un especialista con experiencia en malformaciones congénitas relacionadas a medicamentos, para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto.

### El farmacéutico debe asegurarse de

Aconsejar 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.

- que la tarjeta del paciente se entregue con cada dispensación de valproato y que los pacientes entiendan su contenido

### Productos que contienen estrógenos

El uso concomitante con productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, puede dar lugar a una disminución de la eficacia del valproato (ver sección 3.5). Los prescriptores deben controlar la respuesta clínica (control de convulsiones) al iniciar o interrumpir productos que contengan estrógenos.

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

### Material informativo

Con el fin de ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición fetal al valproato, el titular de la autorización de comercialización les proporcionará documentos de información para reforzar las advertencias sobre la teratogenicidad (defectos de nacimiento) y la fetotoxicidad. (trastornos del desarrollo neurológico) del valproato y emitir recomendaciones a las mujeres en edad de procreación en relación con el uso del valproato, así como detalles sobre la prevención del embarazo. Una tarjeta de paciente y un folleto informativo para el paciente deben ser proporcionados a todos los pacientes que usan valproato.

Se debe utilizar un formulario de acuerdo de cuidado anual que debe ser completado y firmado en el momento de iniciación del tratamiento y en cada reevaluación anual de la terapia de valproato por parte de lo médico especialista y el paciente (o su representante legal).

## 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

### ***Combinaciones contraindicadas***

#### **+ Hypericum (hierba de San Juan)**

Riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia del anticonvulsivo.

### ***Combinaciones no recomendadas***



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### **+ Lamotrigina**

Existe un mayor riesgo de reacciones cutáneas graves (necrólisis epidérmica tóxica). Por otra parte, el aumento de las concentraciones plasmáticas de lamotrigina (disminución de su metabolismo hepático por el valproato de sodio).

Si la combinación fuera necesaria, deberá haber una estrecha vigilancia clínica.

### **+ Carbapenems**

El riesgo de aparición de convulsiones, por una rápida disminución de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico, pudiendo llegar a ser indetectable.

### ***Combinaciones que requieren precauciones de uso***

#### **+ Acetazolamida**

Puede producirse un aumento de la hiperamonemia con un mayor riesgo de encefalopatía.

Se requiere un seguimiento regular de los parámetros clínicos y de laboratorio.

#### **+ Aztreonam**

Riesgo de aparición de convulsiones por la disminución de las concentraciones plasmáticas del ácido valproico.

Se recomienda vigilancia clínica, control de las concentraciones plasmáticas y ajustar la dosificación cuando proceda del anticonvulsivo durante el tratamiento por el anti-infeccioso y después de la interrupción.

#### **+ Carbamazepina**

Aumento de las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de la carbamazepina con los signos de sobredosis. Además, disminución de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico por aumento de su metabolismo hepático por la carbamazepina.

Se recomienda vigilancia clínica, control de las concentraciones plasmáticas y ajustar la dosificación de ambos anticonvulsivos.

#### **+ Felbamato**

Puede producirse un aumento de las concentraciones de ácido valproico sérico con riesgo de sobredosis.

Durante el tratamiento con felbamato y después de su interrupción, es necesario realizar una vigilancia clínica y un seguimiento de los parámetros de laboratorio, así como un posible ajuste de la dosis de valproato.

### **+ Productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos**

Los estrógenos son inductores de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) isoformas que participan en la glucuronización del valproato y pueden aumentar la eliminación del valproato, lo que a su vez se cree que causa una disminución de las concentraciones séricas de valproato y reduce potencialmente la eficacia de este. (ver sección 4.4). Considere la posibilidad de controlar los niveles séricos de valproato.

Por el contrario, el valproato no tiene ningún efecto inductor de enzimas; como consecuencia, el



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

valproato no reduce la eficacia de los agentes estroprogestativos en mujeres que reciben anticonceptivos hormonales.

### **+ Nimodipina (vía oral y, por extrapolación, vía inyectable)**

Existe el riesgo de un aumento del 50% en las concentraciones plasmáticas de nimodipina. Por lo tanto, la reducción de la dosis de nimodipina es necesaria en pacientes hipotensores.

### **+ Fenobarbital y por extrapolación primidona**

Se puede producir un aumento de la hiperamonemia con mayor riesgo de encefalopatía.

Se requiere un seguimiento regular de los parámetros clínicos y de laboratorio.

### **+ Fenitoína y por extrapolación fosfenitoína**

Se puede producir un aumento de la hiperamonemia con mayor riesgo de encefalopatía.

Se requiere un seguimiento regular de los parámetros clínicos y de laboratorio.

### **+ Propofol**

Puede producirse un posible aumento en los niveles de propofol en la sangre. Cuando se coadministra con valproato, se debe considerar una reducción en la dosis de propofol.

### **+ Rufinamida**

Posible aumento de las concentraciones de rufinamida, especialmente, en niños con menos de 30 Kg.

En niños con menos de 30 Kg: no sobrepasar la dosis total de 600 mg/día después del período de la valoración.

### **+ Rifampicina**

Riesgo de aparición de convulsiones, por el aumento del metabolismo hepático del valproato por la rifampicina.

Se recomienda vigilancia clínica y control biológico, ajustar la dosificación cuando proceda durante el tratamiento con rifampicina y después de la interrupción.

### **+ Topiramato**

Puede producirse un aumento de la hiperamonemia con mayor riesgo de encefalopatía.

Se requiere un seguimiento regular de los parámetros clínicos y de laboratorio.

### **+ Zidovudina**

Riesgo de aumento de los efectos adversos; particularmente los hematológicos de la zidovudina por la disminución de su metabolismo por el ácido valproico.

Se recomienda vigilancia clínica y control biológico regular. Se debe realizar un hemograma para buscar índices de anemia durante los dos primeros meses de la combinación.

### ***Otras formas de interacción***

#### **+ Litio**

Valpakine no posee efectos sobre los niveles séricos de litio.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### 3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

**Valproato está contraindicado (ver secciones 3.3 y 3.4):**

- **durante el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado.**
- **en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo.**

#### ***Embarazo***

Valpakine no debe utilizarse en niñas, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil o mujeres embarazadas; salvo en caso de ineficacia o intolerancia a fármacos alternativos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

En mujeres que planean quedar embarazadas, se deben hacer todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible.

Si planea un embarazo, deben implementar todas las medidas necesarias en vista de este 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.

#### Teratogenicidad v efectos sobre el desarrollo mental

- Riesgos relacionados con la exposición al valproato durante el embarazo:

El uso de valproato, ya sea como monoterapia o en terapia de combinación, se asocia con embarazos anormales. Los datos disponibles sugieren que la terapia de combinación de medicamentos antiepilépticos, incluyendo el valproato se asocia con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que en la monoterapia con valproato. Se ha demostrado que el valproato atraviesa la barrera placentaria tanto en especies animales como en humanos. En los animales, se han demostrado efectos teratogénicos en ratones, ratas y conejos.

- Malformaciones congénitas

Los datos de un meta-análisis (incluyendo registros y estudios de cohortes) muestran que la incidencia de defectos congénitos en niños nacidos de madres epilépticas tratadas con monoterapia con valproato durante el embarazo fue 10,73% (IC a 95%: 8,16-13,29). Este riesgo de malformaciones mayores es más alto que el de la población general, para la que el riesgo es del 2 a 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 una mayor incidencia de malformaciones menores y mayores. Los



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

tipos de malformaciones más frecuentes incluyen defectos en el cierre del tubo neural (del orden de 2 a 3%), dismorfia facial, labio leporino y paladar hendido, la cráneo-sinostosis, defectos cardíacos, defectos renales y urogenitales (incluyendo hipospadias), deformidades de las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio) y síndromes de malformaciones que afectan a varias partes del cuerpo.

La exposición al valproato en el útero también puede provocar deficiencias auditivas/pérdidas debidas a malformaciones del oído y/o de la nariz (efecto secundario) y/o a toxicidad directa en la función auditiva. Los casos describen sordera unilateral y bilateral o discapacidad auditiva. No se notificaron los resultados en todos los casos. Cuando se notificaron los resultados, la mayoría de los casos no se habían resuelto.

### - Trastornos del neurodesarrollo

Los estudios demuestran que el valproato aumenta el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos en el útero. El riesgo parece ser dosis dependiente, pero los datos disponibles no permiten determinar una dosis que excluya este riesgo. El período 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 realizados en niños en edad preescolar expuestos en el útero al valproato muestran que hasta un 30 a 40% de ellos tienen retrasos en el desarrollo temprano en la primera infancia, tales como retrasos en la adquisición del habla y para caminar, disminución de la capacidad intelectual, pobre habilidad verbal (expresivo y comprensivo), así como problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años), con antecedente expuestos al valproato en el útero, es un promedio de 7 a 10 puntos más bajo que el de los niños expuestos a otros fármacos antiepilépticos. Aunque no puede excluirse el papel de los factores de confusión, se demuestra que esta disminución en el coeficiente intelectual observado en niños expuestos en el útero puede ser independiente del coeficiente intelectual materno.

Los datos sobre la evolución de estos problemas a largo plazo son limitados.

Los datos disponibles muestran que los niños expuestos al valproato en el útero tienen un mayor riesgo de trastornos generalizados del desarrollo (síndrome de pertenencia al espectro del autismo, aproximadamente 3 veces mayor) y el autismo infantil (alrededor de 5 veces más común), en comparación con poblaciones de control.

Los datos disponibles de otro estudio basado en otra población muestran que los niños expuestos al valproato en el útero tienen un mayor riesgo de desarrollar trastorno de déficit de atención/trastornos de hiperactividad (TDAH), (aproximadamente 1,5 veces) en comparación con la población de estudio no expuesta.

### **Mujeres en edad fértil**

Valpakine no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no tolerados. Si no es posible otro tratamiento, Valpakine sólo puede iniciarse si se



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

cumple el Programa de Prevención del Embarazo en particular:

- la paciente no está embarazada (prueba de embarazo por plasma con una sensibilidad de al menos 25 mIU/ml negativo al inicio del tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento).
- la paciente está utilizando al menos 1 método anticonceptivo eficaz.
- y la paciente es informada de los riesgos asociados con el uso de valproato durante el embarazo. En mujeres en edad fértil, el balance beneficio-riesgo debe reevaluarse cuidadosamente a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos anualmente).

### Productos que contienen estrógenos

Productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, puede aumentar la liberación del valproato, el cuál puede resultar en una disminución de la concentración sérica de valproato y una potencial disminución de la eficacia del valproato.

#### ➤ **Si una mujer planea un embarazo o durante el embarazo:**

- Para la indicación de epilepsia si una mujer planea quedar embarazada, La terapia con valproato debe ser reevaluada 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. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.
- La suplementación con folato antes del embarazo y al comienzo del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural comunes a todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que previene los defectos de nacimiento o malformaciones debidas a la exposición al valproato.

Para la(s) indicación(es) trastorno bipolar si una mujer planea quedar 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.

- Se deben implementar todas las medidas para considerar el uso de otros agentes terapéuticos debido al embarazo.
- Se recomienda una consulta previa a la concepción.

El tratamiento con valproato no debe ser interrumpido sin una reevaluación de la relación beneficio/riesgo del tratamiento en el paciente por parte de un médico especialista en el tratamiento de epilepsia.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### ➤ 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. Si una mujer en tratamiento con valproato queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para considerar otras posibles alternativas terapéuticas.

Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas maternas y el status epilepticus con hipoxia en madres puede conllevar a consecuencias graves o mortales para la madre y el feto. Si a pesar de los riesgos conocidos del Valproato en el embarazo y si después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios del tratamiento alternativo, el tratamiento con valproato debe mantenerse durante el embarazo (no hay alternativa), sería conveniente:

- Utilizar la dosis mínima eficaz y dividir la dosis diaria de Valproato en varias dosis menores para asignar la toma durante el día. El uso de una formulación de liberación prolongada es preferible para evitar concentraciones plasmáticas máximas.

Todas las pacientes con un embarazo expuesto a Valproato y sus parejas deben ser referidas a un especialista con experiencia en malformaciones congénitas relacionadas a medicamentos, para la evaluación y el asesoramiento con respecto al embarazo expuesto.

- Establecer un control prenatal especializado para detectar cualquier anomalía que afecte el tubo neural y otras malformaciones.
- La suplementación con ácido fólico antes del embarazo puede reducir el riesgo de anomalías del cierre del tubo neural inherentes que pueden ocurrir en cualquier embarazo. Sin embargo, los datos disponibles no muestran evidencia de acción preventiva del ácido fólico en las malformaciones relacionadas con el valproato.

### Antes del parto

La práctica de un perfil de coagulación particular, incluyendo un recuento de plaquetas, fibrinógeno y ensayo de tiempo de coagulación (el tiempo de tromboplastina parcial: TCA) en la madre antes del parto.

Realizar una prueba de coagulación que incluya un recuento de plaquetas, un estudio de fibrinógeno y un tiempo de coagulación (Tiempo de Parálisis Cerebral Activada):

APTT) en la madre antes del parto.

### Riesgo en el neonato

- Se han reportado casos muy raros de síndrome hemorrágico en los recién nacidos de madres tratadas con valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o una reducción de otros factores de coagulación. También se ha reportado afibrinogenemia y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

de la deficiencia de factores dependientes de vitamina K inducido por el fenobarbital e inductores enzimáticos. Un equilibrio de la hemostasis normal en la madre no elimina las anomalías de coagulación en los recién nacidos. Por lo tanto, al nacer, se debe llevar a cabo un análisis que incluye un recuento de plaquetas, valoración de fibrinógeno en plasma, las pruebas y los factores de coagulación en el recién nacido.

- Se reportó hipoglucemia en los recién nacidos con madres tratadas con valproato durante el tercer trimestre de embarazo.
- Se reportó casos de hipotiroidismo en los recién nacidos con madres tratadas con valproato durante el embarazo.
- Puede ocurrir síndrome de abstinencia (en particular agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperquinesia, trastornos del tono muscular, temblores, convulsiones y trastornos de alimentación) en los recién nacidos de madres tratadas con valproato durante el último trimestre de embarazo.

### **Seguimiento neonatal/seguimiento en niños**

En los niños expuestos al valproato durante el embarazo se debe realizar un estrecho monitoreo del comportamiento del desarrollo neurológico y, de ser necesario, se debe iniciar un tratamiento adecuado lo antes posible.

### **Lactancia**

El valproato se excreta en la leche materna en una concentración entre el 1% y 10% de los niveles séricos maternos. Se han observado trastornos en recién nacidos/lactantes por mujeres en tratamiento (ver la sección 3.8).

La decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse el tratamiento con Valpakine debe considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### **Fertilidad**

Se han reportado casos de amenorrea, ovarios poliquísticos y aumento de los niveles de testosterona en las mujeres tratadas con valproato (ver la sección 3.8). En los varones, la administración de valproato también puede afectar la fertilidad (disminución de la movilidad de los espermatozoides, en particular) (ver la sección 3.8). Los casos reportados indican que los problemas de fertilidad son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

## **3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA**

Se debe advertir en especial a los conductores y operadores de máquinas sobre el riesgo de somnolencia, particularmente en caso de politerapia anticonvulsivante y la asociación con otros medicamentos que pueden aumentar la somnolencia.

## **3.8 REACCIONES ADVERSAS**

Clasificación de las frecuencias esperadas:



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

Muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ), frecuentes ( $\geq 1\% - < 10\%$ ), poco frecuentes ( $\geq 0,1\% - < 1\%$ ), raras ( $\geq 0,01\% - < 0,1\%$ ), muy raras ( $< 0,01\%$ ), indeterminada (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

### **Trastornos congénitos, familiares y genéticos**

- Malformaciones congénitas, trastornos del desarrollo neurológico (ver las secciones 3.4 y 3.6).

### **Trastornos hematológicos y del sistema linfático**

- Frecuentes: anemia, trombocitopenia.

Los casos de trombocitopenia dosis-dependiente, generalmente de descubrimiento sistemático y sin impacto clínico han sido descritos.

En caso de trombocitopenia asintomática, si el recuento de plaquetas y el control de la enfermedad lo permiten, se permite la disminución de la dosis del medicamento siguiendo la regresión de esta trombocitopenia.

- Poco frecuentes: leucopenia, pancitopenia.
- Raras: anemia medular general o aplásica pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.

### **Investigaciones** • Frecuentes: ganancia de peso\*

- Raras: disminución de al menos un factor de coagulación, pruebas de coagulación anormales (tales como prolongación del tiempo de protrombina, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado, prolongación del tiempo de trombina, aumento de INR) (ver las secciones 3.4 y 3.6), deficiencia de la vitamina B8 (biotina)/deficiencia de biotinidasa.

\* La ganancia de peso es un factor de riesgo de ocurrencia del síndrome de ovarios poliquísticos, el peso de los pacientes debe ser monitoreado cuidadosamente (ver la sección 3.4).

### **Trastornos del sistema nervioso**

- Muy frecuentes: temblores.
- Frecuentes: trastornos extrapiramidales\* estupor\*, sedación, convulsiones\*, problemas de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, náuseas o mareos.
- Poco frecuentes: coma\*, encefalopatía\*, letargo\*, síndromes parkinsonianos reversibles, ataxia, parestesia.
- Raras: diplopía, trastornos cognitivos de la instalación insidiosa y progresiva (pueden darse cuenta de una imagen completa del síndrome de demencia), reversible unas pocas semanas o meses después de la interrupción del tratamiento\*\*

\*Se observaron casos de estupor o letargo que a veces conducen a estados de coma transitorios (encefalopatía) con el valproato, que remite a la interrupción del tratamiento o a la disminución de las dosis. Estas condiciones se presentan con mayor frecuencia en las terapias de combinación



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

(fenobarbital y topiramato en particular) o un aumento repentino de las dosis de valproato.

\*\*Estos síntomas pueden estar asociados con los hallazgos de imágenes de atrofia cerebral.

### **Trastornos del oído y del laberinto**

- Frecuentes: pérdida de la audición.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

- Poco frecuentes: derrame pleural.

### **Trastornos gastrointestinales**

- Muy frecuentes: náuseas.
- Frecuentes: vómitos, trastornos gingivales (hiperplasia gingival, principalmente), estomatitis, dolor abdominal superior, diarrea que puede ocurrir en algunos pacientes al principio del tratamiento, pero por lo general resuelve dentro de unos pocos días sin la interrupción del tratamiento).
- Poco frecuentes: pancreatitis cuya evolución puede ser mortal y requiere la interrupción temprana del tratamiento (ver la sección 3.4).

### **Trastornos renales y de las vías urinarias**

- Frecuentes: incontinencia urinaria.
- Poco frecuentes: insuficiencia renal.
- Raras: enuresis, nefritis tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversible

### **Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos**

- Frecuentes: caída del cabello transitoria y/o dosis dependiente, alteraciones en las uñas y en el lecho de la uña.
- Poco frecuentes: angioedema, reacciones cutáneas, problemas capilares (como textura anormal del cabello, cambios del color del cabello, crecimiento anormal del cabello).
- Raras: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, síndrome de DRESS (erupción cutánea por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos) o el síndrome de hipersensibilidad medicamentosa.

### **Trastornos endocrinos**

- Poco frecuentes: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilización, acné, alopecia de tipo androgenética, y/o aumento de los niveles de las hormonas andrógenas).
- Raras: hipotiroidismo (ver la sección 3.6).



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### **Trastornos del metabolismo y la nutrición**

- Frecuentes: hiponatremia.
- Raras: hiperamonemia\* (ver la sección 3.4), obesidad.

\*Una hiperamonemia aislada y moderada sin la modificación de las pruebas biológicas hepáticas se puede observar, sobre todo, en el caso de la terapia de combinación, y no se debe interrumpir el tratamiento.

Sin embargo, también se han reportado casos de hiperamonemia con síntomas neurológicos (incluyendo coma), por lo que requiere una mayor investigación (ver la sección 3.4).

### **Tumores benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)**

- Raras: síndrome mielodisplásico.

### **Trastornos vasculares**

- Frecuentes: hemorragia (ver las secciones 3.4 y 3.8).
- Poco frecuentes: vasculitis cutánea, principalmente vasculitis leucocitoclástica.

### **Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración**

- Poco frecuentes: hipotermia, edema periférico no grave.

### **Trastornos hepatobiliares**

- Frecuentes: hepatopatías (ver la sección 3.4).

### **Trastornos del sistema reproductor y de la mama**

- Frecuentes: irregularidad menstrual.
- Poco frecuentes: amenorrea.
- Raras: impacto sobre la espermatogénesis (disminución de la movilidad de los espermatozoides en particular, ver la sección 3.6), ovario poliquístico.

### **Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos**

- Poco frecuentes: disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes tratados crónicamente con Valpakine. No se conoce el modo de acción de Valpakine sobre el metabolismo óseo.
- Raras: lupus eritematoso sistémico (ver la sección 3.4), rabdomiólisis (ver la sección 3.4).

### **Trastornos psiquiátricos**

- Frecuentes: confusión, alucinaciones, agresividad\*, agitación\*, trastornos de atención\*.
- Raras: comportamiento anormal\*, hiperactividad psicomotriz\*, dificultades de aprendizaje\*.

\*Estos efectos se observan principalmente en la población pediátrica.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### **Población pediátrica**

El perfil de seguridad del valproato en la población pediátrica es comparable al de los adultos, pero algunos efectos adversos son más graves o se observan principalmente en la población pediátrica. Existe un riesgo especial de daños hepáticos graves en los bebés y niños pequeños, especialmente antes de los 3 años. Los niños pequeños también corren un riesgo especial de sufrir pancreatitis. Los trastornos psiquiátricos como la agresividad, la agitación, el trastorno por déficit de atención, el comportamiento anormal, la hiperactividad psicomotriz y los problemas de 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 directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: [farmacovigilancia.peru@sanofi.com](mailto:farmacovigilancia.peru@sanofi.com) ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

### **3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO**

Los signos de la intoxicación aguda masiva, por lo general, son estado de coma, más o menos profundo, con hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis, disminución de la autonomía respiratoria, acidosis metabólica, hipotensión y colapso cardiovascular/shock.

Se han descrito algunos casos de hipertensión intracraneal relacionado con el edema cerebral.

Las medidas que deben adoptarse en un hospital son: la evacuación gástrica si está indicada, el mantenimiento de la diuresis efectiva, la monitorización cardiorrespiratoria. En casos muy graves, se practicará eventualmente una depuración extrarrenal.

El pronóstico de estos envenenamientos es generalmente favorable, se han reportado sin embargo algunas muertes.

La presencia de sodio en formulaciones que contienen valproato puede causar hipernatremia en caso de sobredosis.

## **4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

Grupo farmacoterapéutico: **ANTIÉPILÉPTICO**, código ATC: **N03AG01**.

El valproato ejerce sus efectos farmacológicos principalmente en el sistema nervioso central. Estas propiedades anticonvulsivantes se ejercen contra los diferentes tipos de convulsiones en animales y epilepsia en humanos.

Los estudios experimentales y clínicos del valproato sugieren dos tipos de acción anticonvulsiva. El primero es un efecto farmacológico directo en relación con las concentraciones de valproato en plasma y el cerebro.

El segundo es aparentemente indirecto y probablemente relacionado con los metabolitos del

valproato persistentes en el cerebro o con los cambios en los neurotransmisores o con efectos membranales directos. La hipótesis más aceptada es la del ácido gama aminobutírico (GABA) cuya tasa aumenta después de la administración del valproato. El valproato reduce la duración de las fases intermedias de sueño con un aumento concomitante en el sueño de onda lenta.

#### 4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Los diferentes estudios farmacocinéticos efectuados para el valproato mostraron que:

- La biodisponibilidad del valproato en la sangre después de la administración oral es aproximadamente al 100%.
- El volumen de distribución se limita principalmente a la sangre y los fluidos extracelulares de intercambio rápido. El valproato se difunde en el L.C.R. y en el cerebro.
- Transferencia placentaria (ver sección 3.6):

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

- En especies animales, el valproato atraviesa la placenta en una medida similar a la de los seres humanos,
- En humanos, varias publicaciones evaluaron la concentración de valproato en el cordón umbilical de los neonatos al 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.
- La vida media es de 15 a 17 horas.
- La eficacia terapéutica habitualmente requiere una concentración sérica mínima de 40 a 50 mg/L con una amplia gama entre 40 y 100 mg/L. Si fueran necesarios mayores niveles plasmáticos, los beneficios deberán sopesarse contra el riesgo de los efectos adversos en particular dosis-dependiente. Sin embargo, si la tasa se mantiene sobre los 150 mg/L se requiere una reducción de la dosis.
- La concentración plasmática de equilibrio se alcanza de 3 a 4 días.
- La fijación proteica del valproato es muy importante. Es dosis dependiente y saturable.
- La principal vía metabólica del valproato es la glucuronización (aproximadamente 40%), principalmente a través de UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7.
- La excreción de valproato es principalmente metabolizada por la orina después de la conjugación del glucurónido y la beta oxidación.
- La molécula del valproato es dializable, pero la hemodiálisis afecta sólo a la fracción libre de valproato sanguíneo (aproximadamente 10%).
- El valproato no induce las enzimas que participan en el sistema metabólico del citocromo P450 a diferencia de otros fármacos antiepilépticos, este no acelera así su propia degradación, ni la de otras sustancias como los estrógenos progestágenos y los anticoagulantes orales.

#### Población pediátrica



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

A partir de los 10 años, los niños y adolescentes presentan una depuración de valproato similar a la de los adultos. En pacientes pediátricos menores de 10 años, la depuración sistémica del valproato varía con la edad. En los neonatos y lactantes de hasta 2 meses de edad, la eliminación de valproato es menor en comparación con la de los adultos y es más baja inmediatamente después del nacimiento. En una revisión de la bibliografía, la vida media del valproato en los lactantes menores de dos meses mostró una variabilidad considerable que oscilaba entre 1 y 67 horas.

En los niños de 2 a 10 años, la depuración de valproato es un 50% mayor que en los adultos

### 4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Estudios en animales han demostrado que la exposición al valproato en el útero da lugar a anomalías físicas y funcionales en los sistemas auditivos de ratas y ratones.

In vitro, el valproato no fue mutagénico en bacterias, o en ensayos de linfoma de ratón, y no indujo la actividad de reparación del ADN en el cultivo primario 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 los seres humanos, valproato no indujo ni aberraciones cromosómicas en la médula ósea de rata, ni efectos letales dominantes en ratones. La inyección intraperitoneal de valproato aumentó las rupturas de hebras de DNA y las aberraciones cromosómicas del valproato en roedores. Además, en estudios publicados se informó de un aumento del intercambio 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 de pacientes epilépticos tratados con valproato con los datos de pacientes epilépticos no tratados. Se desconoce la importancia clínica de estas conclusiones en el ADN/cromosomas.

Los datos no clínicos de los estudios convencionales de carcinogenicidad no revelan ningún riesgo particular para los seres humanos.

#### **Toxicidad reproductiva**

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

Se han notificado anomalías del comportamiento en la primera generación de crías de ratones y ratas después de la exposición en el útero. En ratones, también se han observado ciertos cambios de comportamiento en la 2ª y 3ª generación, aunque menos pronunciados en la 3ª generación, después de una exposición aguda en el útero de la primera generación a dosis teratogénicas de valproato. Se desconocen los mecanismos subyacentes y la relevancia clínica de estos hallazgos.

## 5 DATOS FARMACÉUTICOS

### 5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

*Estearato de Magnesio,*

*Talco,*

*Silicato de calcio,*

*Povidona,*

*Agua purificada,*

*Polietilenglicol,*

*Almidón de maíz,*



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

*Dióxido de Titanio,  
Óxido de Hierro amarillo,  
Acetofalato de celulosa,  
Dietilftalato.*

### **5.2 INCOMPATIBILIDADES**

No se han reportado.

### **5.3 FECHA DE EXPIRA**

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

### **5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

### **5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Caja de cartón por 10, 20, 30 y 40 comprimidos recubiertos gastroresistentes en envase blíster de Poliamida/Aluminio/PVC-Aluminio color plateado

### **5.6. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Ninguna especificada

## **6 REFERENCIA**

Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM) - Francia.

Depakine 500mg comprimé gastro-résistant

Revisión: 01/02/2021

Titular: Sanofi-Aventis S.A.

CCDS v. 27-28

Alerta de Seguridad R.D. N°5972-2018-DIGEMID/DPF/MINSA

### **REVISIÓN LOCAL**

Versión 3.0

17/08/2021

# Valpakine<sup>®</sup>

Ecuador/ **Tab. 500 mg comprimidos recubiertos**



**VALPAKINE® 500 mg**

Valproato de sodio

Comprimidos recubiertos gastroresistentes

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto gastroresistente contiene:

Valproato de sodio ..... 500 mg

Excipientes: núcleo: Povidona (K90), Silicato de calcio, Talco, estearato de magnesio, agua purificada. Revestimiento: Povidona (K 30), Macrogol 400, Almidón de maíz, Talco, Dióxido de titanio, óxido férrico amarillo, agua purificada, acetato ftalato de celulosa, dietilftalato.

**CLASE TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA**

Antiepiléptico. Código ATC: N03AG01

**INDICACIONES****En el adulto:** En monoterapia o en combinación con otro tratamiento antiepiléptico:

- Tratamiento de las epilepsias generalizadas: crisis clónicas, tónicas, tónico-clónicas, ausencias, crisis mioclónicas, atónicas y síndrome de Lennox-Gastaut.
- Tratamiento de las epilepsias parciales: crisis parciales con o sin generalización secundaria.

En ciertos casos Valpakine® puede ser una opción apropiada para las mujeres con potencial de quedar embarazadas bajo los requisitos de una elección informada, basada en una evaluación muy cuidadosa por el paciente junto con su médico de todos los elementos relevantes (ver advertencias y precauciones).

**En el niño:** En monoterapia o en combinación con otro tratamiento antiepiléptico:

- Tratamiento de las epilepsias generalizadas: crisis clónicas, tónicas, tónico-clónicas, ausencias, crisis mioclónicas, atónicas, síndrome de Lennox-Gastaut.
- Tratamiento de las epilepsias parciales: crisis parciales con o sin generalización secundaria.
- Prevención de las convulsiones recurrentes después de una o más convulsiones febriles, con los criterios de convulsiones febriles complejas, en ausencia de la eficacia de una profilaxis intermitente por benzodiazepinas.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

El valproato ejerce sus efectos farmacológicos esencialmente a nivel del Sistema Nervioso Central.

Sus propiedades anticonvulsivantes se ejercen contra tipos muy variados de crisis convulsivas en el animal y de epilepsias en el hombre.

Los estudios experimentales y clínicos del valproato sugieren dos tipos de acción anticonvulsivante.

El primero es un efecto farmacológico directo en relación con las concentraciones de valproato en el plasma y en el cerebro.

El segundo es aparentemente indirecto y probablemente está en relación con metabolitos del valproato que persisten en el cerebro o con modificación de los neurotransmisores o

con los efectos de membrana directos. La hipótesis más aceptada generalmente es la de ácido gamma-aminobutírico (GABA) cuya concentración aumenta después de la administración del valproato.

El valproato disminuye la duración de las fases intermedias del sueño con un aumento concomitante del sueño lento.

### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La biodisponibilidad del valproato de sodio 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 de sodio 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 de sodio 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 vida media es de 8 a 20 horas aproximadamente. Habitualmente es más corta en los niños.

El valproato de sodio se excreta principalmente en la orina tras su metabolización a través de glucuronoconjugación y  $\beta$ -oxidación.

Según la literatura publicada, en pacientes pediátricos menores de 10 años, el aclaramiento sistémico del 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. En niños de 2 a 10 años, el aclaramiento de valproato es un 50% mayor que en los adultos. Por encima de los 10 años, los niños y adolescentes tienen depuraciones de valproato similares a las informadas en adultos.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Esta forma no es adecuada para niños menores de 11 años (riesgo de fracaso).

#### Posología

Posología promedio en 24 horas:

- Lactante y niño: 30mg/kg (de preferencia se utilizará la forma de solución bebible de 200mg/mL).

- Adolescente y adulto: 20 a 30 mg/kg (de preferencia se utilizará la forma de comprimidos de 500 mg)
- Ancianos ( $\geq 65$  años): 15 a 20 mg/kg.

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

Valpakine® debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia. Valproato no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean inefectivos o no tolerados (ver Contraindicaciones, Advertencias y Embarazo). Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo con el Plan de Prevención de Embarazos (ver Advertencias).

En las circunstancias excepcionales, cuando el valproato es la única opción de tratamiento durante el embarazo en mujeres es preferible que Valpakine® sea prescrito como monoterapia y en la menor dosis efectiva, y si es posible en la forma farmacéutica de liberación prolongada. La dosis diaria de formulaciones de liberación no prolongada debe repartirse en al menos 2 dosis únicas, durante el embarazo (ver Embarazo).

#### **Productos que contienen estrógeno**

Valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Sin embargo, los productos que contienen estrógeno, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar la eliminación del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato.

#### **Modo de administración**

Vía oral.

Se administra la dosis diaria en 2 o 3 tomas de preferencia durante las comidas.

Los comprimidos deben tragarse sin masticar ni triturar con ayuda de un poco de agua en 1 o 2 tomas, de preferencia durante las comidas.

Inicio del tratamiento:

- Si se trata de un paciente que ya está en tratamiento y que recibe otros antiepilépticos, introducir progresivamente el valproato de sodio para alcanzar la dosis óptima en aproximadamente 2 semanas; luego reducir eventualmente los tratamientos asociados en función del control obtenido;
- Si se trata de un paciente que no recibe otros antiepilépticos, el aumento de la posología se efectúa de preferencia por escalones sucesivos cada 2 o 3 días, con el fin de alcanzar la posología óptima en aproximadamente una semana.
- En caso de necesidad, la asociación de otros antiepilépticos se debe realizar de manera progresiva (ver interacciones con otros medicamentos y con alimentos).

Teniendo en cuenta el proceso de liberación sostenida y la naturaleza de los excipientes de la formulación, la matriz inerte no se absorbe en el tubo digestivo; ésta se elimina en las heces después de la liberación de las sustancias activas.

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a Valpakine®

- Hepatitis aguda o crónica
- Antecedente familiar o del paciente de hepatitis severa, especialmente relacionada con medicamentos
- Antecedentes de hipersensibilidad al valproato de sodio o los componentes de la formulación
- Porfiria hepática
- Los pacientes con trastornos mitocondriales causados por mutaciones en el gen nuclear que codifica para la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), como por ejemplo, el síndrome Alpers-Huttenlocher y en niños menores de 2 años con sospecha de tener un trastorno relacionado al POLG. (Ver Advertencias).
- Pacientes con trastornos del ciclo de la urea (Ver Precauciones).
- Pacientes con deficiencia sistémica primaria de carnitina conocida con hipocarnitinemia no corregida (ver sección Advertencias/Precauciones Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia).

Valpakine® está contraindicado en el tratamiento de epilepsia en las siguientes situaciones:

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

## ADVERTENCIAS/PRECAUCIONES

### Plan de Prevención de Embarazos

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

Valpakine® está contraindicado en el tratamiento de epilepsia en las siguientes situaciones:

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

### Condiciones del Plan de Prevención de Embarazos:

El prescriptor debe asegurar que

- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso e involucrar al paciente en la discusión. Esto es para garantizar el compromiso del paciente y asegurar el entendimiento de las alternativas terapéuticas junto con los riesgos y las medidas necesarias para mitigarlos.
- 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 comprende la necesidad de realizar la prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- La paciente recibe consejo sobre anticoncepción y que el 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 este cuadro de Advertencias), sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato.
- La paciente comprende la necesidad de una revisión regular (al menos anualmente) del tratamiento por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia.
- La paciente comprende la necesidad urgente 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 comprende 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.

El farmacéutico u otro profesional de salud 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.

Niñas

- Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar un especialista cuando la niña en tratamiento con valproato tenga la menarquia.
- El prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres/cuidadores de las niñas que han tenido la menarquia, información completa sobre los riesgos de

malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.

- Las pacientes que tuvieron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar la terapia con valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si valproato es el único tratamiento apropiado, se debe tratar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y debe discutir 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.

#### Prueba de Embarazo

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

#### Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

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

#### Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedarse embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar el tratamiento con valproato y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción (ver Embarazo). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional

sobre los riesgos del valproato sobre el feto para apoyar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

#### En caso de embarazo

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

#### **Materiales educativos**

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 proporcionado Materiales educativos 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, y cuando una mujer está planeando un embarazo o está embarazada.

#### **Uso en hombres con potencial reproductivo**

Un estudio observacional retrospectivo indica un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo (NDD, por sus siglas en inglés) en niños nacidos de hombres tratados con valproato en el momento de la concepción en comparación con los tratados con lamotrigina o levetiracetam (ver Embarazo).

Como medida de precaución, el prescriptor debe informar a los pacientes masculinos de este riesgo potencial y considerar opciones terapéuticas alternativas con el paciente. En los hombres que inician o continúan el tratamiento con valproato, se debe discutir con el paciente la necesidad de un método anticonceptivo eficaz, al menos una vez al año. El prescriptor debe asegurarse de que el paciente masculino haya reconocido el riesgo y las precauciones asociadas con el uso de valproato (Formulario de reconocimiento de riesgo anual).

El Titular de la Autorización de Comercialización ha proporcionado materiales educativos para recordar las advertencias y brindar orientación sobre el uso de valproato en hombres con potencial reproductivo. Se debe proporcionar una guía del paciente a todos los hombres en edad reproductiva que utilicen valproato. Se debe usar un Formulario de reconocimiento de riesgo anual al momento de iniciar el tratamiento y durante cada revisión anual del tratamiento con valproato por parte del prescriptor.

**Daño hepático grave****- Condiciones de aparición:**

Excepcionalmente se ha reportado daño hepático grave resultando algunas veces mortal. La experiencia indica que la mayoría de los pacientes en riesgo, especialmente en casos de tratamiento anticonvulsivante múltiple, son infantes y niños menores de 3 años con trastornos convulsivos graves, particularmente aquellos con lesión cerebral, retardo mental y/o enfermedad metabólica congénita, incluidos trastornos mitocondriales como como deficiencia de carnitina, trastornos del ciclo de la urea, mutaciones POLG (ver sección Advertencias/Precauciones) o degenerativa.

Después de la edad de 3 años, el riesgo se reduce significativamente y disminuye progresivamente con la edad.

En la mayoría de los casos, estos daños hepáticos ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento.

**- Signos sugestivos:**

Los síntomas clínicos son esenciales para el pronto diagnóstico. En particular, deben ser tomados en consideración las siguientes condiciones que pueden preceder a la ictericia, especialmente en pacientes con riesgo:

- Síntomas inespecíficos, habitualmente de aparición repentina, tales como astenia, anorexia, letargia, somnolencia, que en ocasiones se asocian con vómitos repetidos y dolor abdominal.
- En pacientes con epilepsia, recurrencia de convulsiones.

Los pacientes (o sus familiares en caso de niños), deben ser informados de notificar inmediatamente a un médico si ocurre cualquiera de estos signos.

Deben realizarse inmediatamente exámenes incluyendo examen clínico y evaluación biológica de las funciones hepáticas.

**- Detección:**

Las pruebas de función hepáticas deben ser realizadas antes de iniciar el tratamiento y luego periódicamente durante los 6 primeros meses de tratamiento, especialmente en pacientes de riesgo. Entre los exámenes habituales, las más significativas son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas y especialmente el índice de protrombina. La confirmación de un índice de protrombina anormalmente bajo, particularmente en asociación con otras anomalías biológicas (reducción significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación, incremento del nivel de bilirrubina, elevación de las transaminasas) requiere la interrupción del tratamiento con Valpakine®. Como medida de precaución y en caso de que sean administrados concomitantemente, los salicilatos también deben ser descontinuados debido a que utilizan la misma vía metabólica.

***Pacientes con enfermedad mitocondrial confirmada o sospechosa.***

El valproato puede desencadenar o agravar los signos clínicos de enfermedades mitocondriales ocasionadas por las mutaciones del ADN mitocondrial y del gen nuclear que codifica POLG. En particular, la tasa de muertes relacionadas con el hígado o con falla hepática aguda y que han sido asociadas al tratamiento con valproato fue mayor en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios ocasionados por mutación del gen para la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG) p. ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher. Los trastornos relacionados al POLG se presumen en pacientes con antecedentes familiares o síntomas sugestivos de un trastorno relacionado al POLG, que

incluye y no se limita a: encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estado epiléptico en la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivomotora axonal, ataxia cerebelosa miopatía, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Se debe realizar la prueba de mutación POLG de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de estos trastornos (ver Contraindicaciones).

***Trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia:***

Cuando se sospeche de una deficiencia enzimática del ciclo de la urea, se debe realizar exámenes metabólicos antes del tratamiento debido al riesgo de hiperamonemia por valproato. (Ver contraindicaciones y Advertencias/Precauciones Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia y daño hepático grave).

***Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia***

La administración de valproato puede desencadenar la aparición o el empeoramiento de la hipocarnitinemia que puede resultar en hiperamonemia (que puede conducir a encefalopatía hiperamonémica). Se han observado otros síntomas como toxicidad hepática, hipoglucemia hipocetósica, miopatía incluyendo cardiomiopatía, rabdomiolisis, síndrome de Fanconi, principalmente en pacientes con factores de riesgo de hipocarnitinemia o hipocarnitinemia preexistente. El valproato puede disminuir los niveles de carnitina en la sangre y los tejidos y, por lo tanto, afectar el metabolismo mitocondrial, incluido el ciclo de la urea mitocondrial. Los pacientes con mayor riesgo de hipocarnitinemia sintomática cuando son tratados con valproato incluyen pacientes con trastornos metabólicos que incluyen trastornos mitocondriales relacionados con la carnitina (ver también Advertencias para *pacientes con enfermedad mitocondrial conocida o sospechada y trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia*), deterioro en la ingesta nutricional de carnitina, pacientes menores de 10 años, uso concomitante de medicamentos conjugados con pivalato o de otros antiepilépticos.

Se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato cualquier signo de hiperamonemia, como ataxia, alteración de la conciencia, vómitos para una mayor investigación. Se debe considerar la suplementación con carnitina cuando se observen síntomas de hipocarnitinemia.

Los pacientes con deficiencia sistémica primaria de carnitina conocida y corregida por hipocarnitinemia deben ser tratados con valproato solo si los beneficios del tratamiento con valproato superan los riesgos en estos pacientes y no existe una alternativa terapéutica adecuada. En estos pacientes, se debe implementar un control estricto de la recurrencia de la hipocarnitinemia.

Los pacientes con deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo 2, deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiólisis cuando se toma valproato. En estos pacientes se debe considerar la suplementación con carnitina.

Ver también las secciones interacciones, reacciones adversas y sobredosis.

***Pancreatitis***

En muy raras ocasiones se ha reportado pancreatitis grave, que puede resultar mortal. Este es un riesgo que afecta especialmente a los niños pequeños pero este riesgo disminuye a medida que aumenta la edad. Las convulsiones graves, el deterioro

neurrológico o el tratamiento anticonvulsivo pueden ser factores de riesgo. La insuficiencia hepática asociada a la pancreatitis aumenta el riesgo de desenlace mortal.

Los pacientes que presenten dolor abdominal agudo deben ser evaluados inmediatamente. En caso de pancreatitis, el valproato debe ser discontinuado.

#### ***Productos que contienen estrógeno***

Valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Sin embargo, los productos que contienen estrógeno, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar la eliminación del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato.

#### ***Pensamientos y comportamiento suicida***

Se ha reportado pensamientos y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también mostraron un pequeño incremento del riesgo de pensamientos y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este efecto.

Por lo tanto, se deben controlar los signos de pensamientos y comportamiento suicida en los pacientes, y se debe considerar un tratamiento adecuado. Advertir a los pacientes y/o sus cuidadores que deben solicitar atención médica inmediata con la aparición de signos de pensamientos o comportamiento suicida.

#### ***Agentes Carbapenémicos***

No se recomienda el uso concomitante de Valpakine® y agentes carbapenémicos.

#### ***Agravamiento de las convulsiones***

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un agravamiento reversible de la frecuencia y de la gravedad de las convulsiones (incluyendo el estado epiléptico), o la aparición de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de empeoramiento de las convulsiones, advertir al paciente que debe consultar con su médico inmediatamente. (Ver reacciones adversas.)

- ***Pruebas de función hepáticas:***

Las pruebas hepáticas deben ser realizadas antes del inicio del tratamiento (ver Contraindicaciones), y periódicamente durante los 6 primeros meses especialmente en pacientes en riesgo (ver Advertencias). Como con la mayoría de los medicamentos antiepilépticos, se puede observar un ligero incremento de las enzimas hepáticas, especialmente al inicio del tratamiento, que son transitorias y aisladas.

Se recomienda en estos pacientes realizar investigaciones biológicas más amplias (incluyendo índice de protrombina), se puede considerar un ajuste de dosis cuando sea apropiado y se debe repetir las pruebas cuando sea necesario.

- **Pruebas hematológicas:**

Se recomienda realizar pruebas hematológicas (recuento de células sanguíneas, incluyendo recuento de plaquetas y tiempo de sangrado), antes de iniciar el tratamiento o antes de la cirugía, y en caso de hematomas o hemorragias espontáneas. (Ver Reacciones adversas).

- **Pacientes con lupus eritematoso sistémico:**

Aunque se han observado trastornos inmunes sólo en casos excepcionales durante la administración de Valpakine®, debe sopesarse el beneficio potencial de Valpakine® frente al riesgo potencial en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

- **Aumento de peso:**

Se debe advertir a los pacientes del riesgo de la ganancia de peso al inicio del tratamiento y se debe adoptar estrategias adecuadas para minimizar este riesgo (ver Reacciones adversas).

- **Alcohol:**

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

- **Niños:**

La monoterapia es recomendada en niños menores de 3 años cuando se prescribe Valpakine®; pero el beneficio potencial de Valpakine® debe ser sopesado frente al riesgo de daño hepático o pancreatitis en tales pacientes antes del inicio del tratamiento (ver Advertencias).

Se debe evitar el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años debido a los riesgos de hepatotoxicidad.

- **Insuficiencia renal:**

Puede ser necesario disminuir la dosis. Como la vigilancia de las concentraciones plasmáticas puede ser engañosa, la dosis debe ser ajustada de acuerdo con la vigilancia clínica.

## INTERACCIONES

### Efectos del valproato en otros medicamentos

**Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas** Valpakine® puede potenciar el efecto de estos medicamentos. Se recomienda monitoreo clínico ajustando la dosis cuando sea necesario.

**- Litio**

Valpakine® no tiene ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de litio.

**- Fenobarbital**

Valpakine® incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (debido a la inhibición del catabolismo hepático) y puede ocurrir sedación, particularmente en niños. Se recomienda monitoreo clínico especialmente durante los primeros 15 días del tratamiento con reducción inmediata de las dosis de fenobarbital en caso de sedación y determinación

del nivel plasmático de fenobarbital cuando sea oportuno.

**- Primidona**

Valpakine® incrementa los niveles plasmáticos de primidona con la exacerbación de sus efectos adversos (como la sedación); estos signos cesan con el tratamiento a largo plazo. Se recomienda monitoreo clínico especialmente al inicio del tratamiento combinado ajustando la dosis cuando sea necesario.

**- Fenitoína**

Valpakine® disminuye la concentración plasmática total de fenitoína. Valpakine® aumenta la concentración de la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosis (Valpakine® desplaza fenitoína de su sitio de unión en las proteínas plasmáticas y reduce el catabolismo hepático). Se recomienda monitoreo clínico especialmente cuando se miden los niveles plasmáticos de la fenitoína, la forma libre debe ser evaluada.

**- Carbamazepina**

Se ha reportado toxicidad clínica cuando valproato fue coadministrado con carbamazepina debido a que el valproato puede potenciar los efectos tóxicos de la carbamazepina. Se recomienda monitoreo clínico especialmente al inicio del tratamiento combinado ajustando la dosis cuando sea necesario.

**- Lamotrigina**

Valpakine® reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa la vida media de lamotrigina cerca del doble. Esta interacción puede conducir a un incremento en la toxicidad de lamotrigina en particular erupciones cutáneas serias. Por consiguiente, se recomienda el monitoreo clínico y la dosis debe ser ajustada (disminución de la dosis de lamotrigina) cuando sea necesario.

**- Zidovudina**

El valproato puede elevar la concentración plasmática de zidovudina conduciendo a un incremento de la toxicidad de zidovudina.

**- Felbamato**

El Valproato puede disminuir el aclaramiento promedio del felbamato hasta en un 16%.

**- Olanzapina**

El ácido valproico puede disminuir la concentración plasmática de olanzapina.

**- Rufinamida**

El ácido valproico puede llevar al incremento del nivel plasmático de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración del ácido valproico. Tener precaución, en particular, con los niños ya que el efecto es mayor en esta población.

**- Propofol**

El ácido valproico puede dar lugar a un aumento del nivel sanguíneo de propofol. Cuando se coadministra con valproato, se debe considerar una reducción de la dosis de propofol.

***-Nimodipina***

El tratamiento concomitante de nimodipina con ácido valproico puede aumentar la concentración plasmática de la nimodipina en 50%.

**Efectos de otros medicamentos sobre el valproato*****-Antiepilépticos***

Los antiepilépticos con efecto inductor enzimático (incluyendo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) disminuyen las concentraciones séricas del ácido valproico. La dosis se debe ajustar de acuerdo con la respuesta clínica y a los niveles sanguíneos en caso de terapia combinada.

Por otro lado, la combinación de felbamato y valproato disminuye la depuración del ácido valproico entre un 22 a 50% y consecuentemente incrementa las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. Se debe vigilar la dosis de valproato.

Los niveles de metabolitos del ácido valproico pueden aumentar por el uso concomitante con fenitoína o fenobarbital. Los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser cuidadosamente controlados por signos y síntomas de hiperamonemia.

***-Mefloquina***

La mefloquina incrementa el metabolismo del ácido valproico y tiene un efecto convulsivante; por lo que pueden ocurrir convulsiones epilépticas en casos de tratamiento combinado.

***-Agentes altamente ligados a proteínas***

En caso del uso concomitante de valproato y agentes con fuerte unión a proteínas (ácido acetilsalicílico), los niveles séricos de ácido valproico libre pueden ser incrementados.

***-Anticoagulante del factor dependiente de la vitamina K***

Se debe realizar una estricta vigilancia del índice de protrombina en caso del uso concomitante de anticoagulante del factor dependiente de la vitamina K.

***-Cimetidina o Eritromicina***

Los niveles séricos de ácido valproico pueden ser incrementados (como resultado de la reducción del metabolismo hepático) en caso del uso concomitante con cimetidina o eritromicina.

***-Agentes Carbapenem***

Carbapenem (panipenem, meropenem, imipenem): Disminuciones en los niveles sanguíneos de ácido valproico han sido reportados cuando este es coadministrado con agentes de carbapenem resultando en una disminución de 60 a 100% en los niveles de ácido valproico dentro de dos días, algunas veces asociado con convulsiones. Debido al rápido inicio y a la extensión de la disminución, la co-administración de agentes de carbapenem en pacientes estabilizados con ácido valproico debe ser evitada. Si el tratamiento con estos antibióticos no puede ser evitado se debe realizar monitoreo estricto de los niveles sanguíneos de Valpakine®.

***-Rifampicina***

La rifampicina puede disminuir los niveles sanguíneos de ácido valproico resultando en una ausencia del efecto terapéutico. Puede ser necesario ajustar la dosis de valproato cuando es administrado con rifampicina.

***-Inhibidores de proteasa***

Los inhibidores de proteasa como lopinavir y ritonavir disminuyen el nivel plasmático del valproato cuando se administran concomitantemente.

***-Colestiramina***

La colestiramina puede llevar a la disminución del nivel plasmático del valproato cuando se administran concomitantemente.

***-Productos que contienen Estrógeno***

Los productos que contienen estrógeno, incluidos los contraceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar el aclaramiento del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato.

Generalmente, el valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de agentes estroprogestagénicos en mujeres que reciben anticoncepción hormonal.

***-Metamizol***

El metamizol puede disminuir los niveles séricos de valproato cuando es coadministrado, lo cual puede resultar en una disminución potencial de la eficacia clínica de valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo) y considerar monitorear los niveles séricos de valproato según corresponda.

***-Metotrexato***

Algunos informes de casos describen una disminución significativa en los niveles séricos de valproato después de la administración de metotrexato, con aparición de convulsiones. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo) y considerar monitorear los niveles séricos de valproato según corresponda.

***· Otras interacciones******-Topiramato y acetazolamida***

La administración concomitante de valproato y topiramato o acetazolamida ha sido asociada con encefalopatía y/o hiperamonemia. Los pacientes tratados con esos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de la encefalopatía hiperamonémica.

**Riesgo de daño hepático**

Se debe evitar el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años debido al riesgo de toxicidad hepática. (Ver Advertencias y precauciones "Daño hepático grave" y "niños").

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

En pacientes de todas las edades que reciben concomitantemente cannabidiol a dosis de 10 a 25 mg/kg y valproato, los ensayos clínicos han reportado aumentos de ALT superiores a 3 veces el límite superior de lo normal en 19% de los pacientes. Se debe realizar una monitorización hepática adecuada cuando el valproato se usa concomitantemente con otros anticonvulsivos con hepatotoxicidad potencial, incluido el cannabidiol, y se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción en caso de anomalías significativas de los parámetros hepáticos

**Medicamentos conjugados con pivalato**

La administración concomitante de valproato y medicamentos conjugados con pivalato que disminuyen los niveles de carnitina (como cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam y pivampicillin) pueden desencadenar la aparición de hipocarnitinemia (ver sección Advertencias y precauciones Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia). No se recomienda la administración concomitante de estos medicamentos con valproato. Los pacientes en los que no se puede evitar la coadministración deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de hipocarnitinemia.

- **Quetiapina**

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

**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 Contraindicaciones y Advertencias).

Teratogenicidad y efectos en el desarrollo de la exposición femenina y masculina

**Riesgo de exposición durante el embarazo relacionado con el valproato**

**Se demostró que el valproato atraviesa la barrera placentaria tanto en especies animales como en humanos.**

Riesgo de exposición relacionado al valproato durante el embarazo

En mujeres, tanto la monoterapia como la politerapia con valproato, incluidos otros antiepilépticos, son frecuentemente asociadas con resultados anormales del embarazo. Los datos disponibles muestran un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes y trastornos del neurodesarrollo tanto en la monoterapia como en la politerapia con valproato en comparación con la población no expuesta al valproato.

**En animales:** Se han demostrado efectos teratogénicos en los ratones, ratas y conejos.

#### Riesgo para los hijos de padres tratados con valproato

Un estudio observacional retrospectivo sobre historias clínicas electrónicas en 3 países nórdicos europeos indica un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo (NDD) en niños (de 0 a 11 años) nacidos de hombres tratados con valproato en el momento de la concepción en comparación con los tratados con lamotrigina o levetiracetam.

El riesgo acumulado ajustado de NDD osciló entre el 5,6 % y el 6,3 % en el grupo de valproato versus entre el 2,5 % y el 3,6 % en la exposición combinada de monoterapia con lamotrigina/levetiracetam. El cociente de riesgo (HR) ajustado agrupado para los NDD en general obtenido del metanálisis de los conjuntos de datos fue de 1,47 (IC del 95 %: 1,10, 1,96).

Debido a las limitaciones del estudio, no es posible determinar cuál de los subtipos de NDD estudiados (trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, trastorno de la comunicación, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos del movimiento) contribuye al aumento general del riesgo de NDD. Se necesitan más investigaciones. Las opciones terapéuticas alternativas y la necesidad de métodos anticonceptivos eficaces deben discutirse con los pacientes varones en edad fértil, al menos una vez al año (ver Advertencias).

#### **Malformaciones congénitas por exposición intrauterina**

Un metaanálisis (incluyendo registros y estudios de cohortes) mostró que alrededor del 11% de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con valproato durante el embarazo tenían malformaciones congénitas importantes. Esto es mayor que el riesgo de malformaciones importantes en la población general (alrededor del 2-3%). El riesgo de malformaciones congénitas importantes en los niños después de la exposición en el útero a la politerapia antiepiléptica, incluido el valproato, es mayor que el de la politerapia con fármacos antiepilépticos que no incluyen el valproato. Este riesgo depende de la dosis en la monoterapia con valproato, y los datos disponibles sugieren que depende de la dosis en la politerapia con valproato. Sin embargo, no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.

La información disponible muestra una mayor incidencia de malformaciones menores o mayores. Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino, craneostenosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a varios sistemas corporales.

La exposición en el útero al valproato también puede causar pérdida / deterioro de la audición debido a malformaciones del oído y / o nariz (efecto secundario) y / o toxicidad directa en la función auditiva. Los casos describen sordera tanto unilateral como bilateral o discapacidad auditiva. No se reportaron resultados para todos los casos. Cuando se notificaron los resultados, la mayoría de los casos no se habían resuelto. Se recomienda el monitoreo de signos y síntomas de ototoxicidad.

La exposición intrauterina al valproato puede provocar malformaciones oculares (incluidos colobomas, microftalmos). Estos han sido reportados junto con otras malformaciones congénitas. Estas malformaciones oculares pueden afectar la visión.

**Trastornos del neurodesarrollo por exposición intrauterina**

Los datos han demostrado que la exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (incluido el del autismo) parece depender de la dosis cuando se usa valproato en monoterapia, pero no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no existe riesgo sobre la base de los datos disponibles. Cuando el valproato se administra en politerapia con otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo, los riesgos de trastornos del neurodesarrollo en la descendencia también aumentaron significativamente en comparación con los de los niños de la población general o nacidos de madres epilépticas no tratadas.

El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad del riesgo durante todo el embarazo.

Los estudios en niños de preescolar que fueron expuestos al valproato en el útero muestran que hasta el 30-40% experimentan retraso en su desarrollo temprano como hablar y después caminar, bajas capacidades intelectuales, pocas habilidades del lenguaje (conversación y comprensión) y problemas de memoria.

El cociente intelectual en niños de edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición al Valproato en el útero, fue en promedio 7-10 puntos más bajo que el de los niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir el papel de los factores de confusión, hay evidencia de niños expuestos al valproato para los que el riesgo de disfunción intelectual puede ser independiente del cociente intelectual de la madre.

Los datos son limitados en los resultados a largo plazo.

Los datos disponibles de un estudio realizado utilizando registros en Dinamarca mostró que los niños expuestos a valproato en el útero incrementaron su riesgo de presentar desorden del espectro autista (aproximadamente 3 veces) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces) comparado con la población del estudio que no fue expuesta. Los datos disponibles de un estudio realizado utilizando registros en Dinamarca mostró que los niños expuestos al valproato en el útero incrementaron aproximadamente 1.5 veces el riesgo de desarrollar déficit de atención/desorden de hiperactividad (ADHD por sus siglas en inglés) comparado con la población del estudio que no fue expuesta.

**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 Advertencias). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

**Mujeres embarazadas**

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

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

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

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

Todas las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser referidos a un especialista con experiencia en teratología/medicina prenatal para la evaluación y asesoramiento del embarazo expuesto (ver Embarazo). 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 (5mg al día) 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 Estrógeno***

El valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Sin embargo, los productos que contienen estrógeno, incluidos los contraceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar el aclaramiento del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato. (Ver Interacciones).

**- *Riesgos en el neonato***

Se han reportado casos excepcionales de síndrome hemorrágico en neonatos cuyas madres han tomado valproato de sodio durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación. También se ha reportado afibrinogenemia y puede ser mortal.

Sin embargo, este síndrome debe distinguirse de la disminución de los factores de vitamina

K inducida por fenobarbital e inductores enzimáticos.

Por lo tanto, en los neonatos se debe evaluar el recuento de plaquetas, el nivel plasmático de fibrinógeno, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.

Se han reportado casos de hipoglucemia en neonatos de madres que tomaron valproato durante el tercer trimestre del embarazo.

Se han reportado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo.

Puede aparecer síndrome de abstinencia (como, en particular, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperquinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre del embarazo

### **FERTILIDAD**

En mujeres que utilizan valproato se ha reportado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona (Ver Reacciones adversas). La administración de valproato también puede afectar la fertilidad en hombres (Ver Reacciones adversas). En pocos casos en los cuales el valproato fue cambiado / discontinuado o se redujo la dosis diaria, la disminución de la potencia en la fertilidad masculina fue reportado como reversible en la mayoría de los casos, pero no en todos, y las concepciones exitosas también se han observado.

### **LACTANCIA**

La excreción del valproato en la leche materna es escasa, con una concentración del 1% al 10% de los niveles séricos maternos. Se puede considerar la lactancia materna con base en la literatura y la experiencia clínica, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de Valpakine® y especialmente los trastornos hematológicos (ver Reacciones adversas).

### **CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA**

El paciente debe ser advertido del riesgo de somnolencia especialmente en casos de politerapia anticonvulsivante o asociación con benzodiazepinas (ver Interacciones).

### **REACCIONES ADVERSAS**

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS, si es aplicable: Muy frecuente  $\geq 10\%$ ; Frecuente  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; Poco Frecuente  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ; Rara  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; Muy rara  $< 0,01\%$ ; No conocida (frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

**Trastornos congénitos, familiares y genéticos** (ver Embarazo)

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

- *Frecuente*: anemia, trombocitopenia (ver Precauciones).

- *Poco frecuente*: pancitopenia, leucopenia.
- *Rara*: deterioro de la médula ósea, incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.

### Investigaciones

- *Rara*: disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas anormales de coagulación (tales como prolongación del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina activado parcial prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR prolongado), (vea las secciones de Precauciones y Embarazo), deficiencia de biotina/ deficiencia de biotinidasa.

### Trastornos del sistema nervioso

- *Muy frecuente*: temblor
- *Frecuente*: trastorno extrapiramidal, estupor\*, somnolencia, convulsiones\*, pérdida de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, vértigo (en el caso de inyección intravenosa el vértigo puede ocurrir en el intervalo de unos cuantos minutos; y por lo general se resuelve espontáneamente en pocos minutos).
- *Poco frecuente*: coma\*, encefalopatía\*, letargo\* (ver abajo), parkinsonismo reversible, ataxia, parestesias, agravamiento de convulsiones (ver Advertencias).
- *Rara*: demencia reversible asociada con atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo.

\*Estupor y letargia que a veces induce a coma transitorio/encefalopatía, fueron aislados o asociados a un incremento de la ocurrencia de convulsiones durante el tratamiento, y disminuyen con la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. La mayoría de estos casos se presentaron durante la terapia combinada (en particular, con fenobarbital o topiramato) o después de un aumento repentino de las dosis de valproato.

### Trastornos oculares

- *No conocido*: *diplopía (visión doble)*

### Trastornos del oído y laberinto

- *Frecuente*: Pérdida de la audición.

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

- *Poco frecuente*: derrame pleural.

### Trastornos gastrointestinales

- *Muy Frecuente*: náuseas.
- *Frecuente*: vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor abdominal superior, diarrea ocurren con frecuencia en algunos pacientes al inicio el tratamiento, pero generalmente desaparecen después de unos días sin interrumpir el tratamiento.
- *Poco frecuente*: Pancreatitis, algunas veces mortal (ver Precauciones)

### Trastornos renales y urinarios

- *Frecuente*: *incontinencia urinaria*

- *Poco frecuente*: falla renal.
- *Rara*: enuresis, nefritis tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversible pero el modo de acción aún no está claro.

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

- *Frecuente*: hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionada a la dosis, trastornos de la uña y del blanco de la uña.
- *Poco frecuente*: angioedema, erupción, trastornos del cabello (tales como textura anormal, cambios de color, crecimiento anormal del cabello).
- *Rara*: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupción por medicamento con el síndrome de eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

**Trastornos músculo esqueléticos y tejidos conectivos**

- *Poco frecuente*: disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con terapia prolongada con Valpakine®. El mecanismo por el cual Valpakine® afecta el metabolismo óseo no ha sido identificado.
- *Rara*: lupus eritematoso sistémico, rabdomiólisis (ver Precauciones).

**Trastornos endocrinos**

- *Poco frecuente*: síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acné, alopecia de patrón masculino, y / o aumento de andrógenos).
- *Rara*: hipotiroidismo.

**Trastornos del metabolismo y nutrición**

- *Frecuente*: hiponatremia, Incremento de peso\*.
- \*Control cuidadoso por incremento de peso ya que es un factor para el síndrome ovárico poliquístico (ver Precauciones).
- *Rara*: hiperamonemia\*, obesidad.

\* Casos aislados y moderados de hiperamonemia sin cambios en la función hepática pueden ocurrir y no deben causar la discontinuación del tratamiento. Hiperamonemia asociada con síntomas neurológicos han sido también reportados. En tales casos, investigaciones adicionales deben ser consideradas (ver Precauciones Trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia y pacientes con riesgo de hipocarnitinemia).

Frecuencia no conocida: hipocarnitinemia (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

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

- *Rara*: síndrome mielodisplásico.

**Trastornos vasculares**

- *Frecuente*: hemorragia (ver Precauciones y Embarazo).
- *Poco frecuente*: vasculitis.

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración**

- *Poco frecuente*: hipotermia, edema periférico no grave.

**Trastornos hepatobiliares**

-*Frecuente*: daño hepático (ver Contraindicaciones).

**Trastornos del sistema reproductivo y del seno**

- *Frecuente*: dismenorrea.

- *Poco frecuente*: amenorrea.

- *Raros*: Infertilidad masculina, ovarios poliquísticos.

**Trastornos psiquiátricos**

-*Frecuente*: estados confusionales, alucinaciones, agresión\*, agitación\*, problemas de atención\*.

-*Rara*: Comportamiento anormal\*, hiperactividad psicomotora\*, problemas de aprendizaje\*.

\* Estos efectos adversos son observados principalmente en la población pediátrica.

Población pediátrica:

El perfil de seguridad de valproato en la población pediátrica es comparable al de los adultos, pero algunas reacciones adversas son más graves o se observan principalmente en la población pediátrica. Hay un riesgo particular de daño hepático severo en bebés y niños pequeños especialmente en niños menores de 3 años. Los niños pequeños presentan en particular riesgo de pancreatitis. Estos riesgos disminuyen con la edad. Trastornos psiquiátricos tales como agresión, agitación, alteración de la atención, comportamiento anormal, trastornos psicomotores, hiperactividad y trastorno del aprendizaje se observan principalmente en la población pediátrica.

**SOBREDOSIS*****Signos y síntomas***

Los signos de sobredosis masiva aguda generalmente incluyen coma con hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis y deterioro de la función respiratoria, acidosis metabólica, hipotensión y colapso/shock circulatorio.

Las muertes han ocurrido como consecuencia de una sobredosis masiva, no obstante, por lo general el resultado es favorable.

Se han reportado convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados y casos de hipertensión intracraneana asociada a edema cerebral.

El contenido de sodio en las formulaciones de valproato puede conducir a hipernatremia en caso de sobredosis.

***Tratamiento***

El manejo hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático: se puede usar lavado gástrico hasta 10 a 12 horas después de la ingestión, vigilancia cardio-respiratoria.

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

En algunos casos aislados se ha utilizado con éxito naloxona.

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

**INTERFERENCIAS CON PRUEBAS DE LABORATORIO:** Dado que el valproato se excreta principalmente a través de los riñones parcialmente en forma de cuerpos cetónicos, la prueba de excreción de cuerpos cetónicos puede dar un falso positivo en pacientes diabéticos.

## **DATOS DE SEGURIDAD NO CLÍNICOS**

### **TOXICIDAD REPRODUCTIVA Y DEL DESARROLLO**

Se han demostrado efectos teratogénicos (malformaciones de sistemas de múltiples órganos) en ratones, ratas, y conejos.

En la literatura publicada, se han notificado anomalías de comportamiento en la primera generación de descendientes de ratones y ratas después de la exposición en el útero a dosis / exposiciones clínicamente relevantes de valproato. En ratones, también se han observado cambios de comportamiento en las generaciones 2 y 3, aunque menos pronunciadas en la 3ra generación, después de una exposición aguda en el útero de la primera generación. La relevancia de estos hallazgos para los humanos es desconocida.

#### **Deterioro de la fertilidad**

En estudios de toxicidad sub-crónica/crónica, se notificaron anomalías testiculares de degeneración/atrofia o espermatogénesis y una disminución en el peso de los testículos en ratas adultas y perros después de la administración oral a partir de dosis de 400 mg/kg/día y 150 mg/kg/día, respectivamente con NOAEL (Nivel de evento adverso no observable) asociados para hallazgos testiculares de 270 mg/kg/día en ratas adultas y 90 mg/kg/día en perros adultos.

En un estudio de fertilidad en ratas, valproato a dosis de hasta 350 mg/kg/día no alteró el rendimiento reproductivo masculino.

En ratas juveniles, sólo se observó una disminución en el peso de los testículos a dosis superiores a la dosis máxima tolerada (de 240 mg/kg/día por vía intraperitoneal o intravenosa) y sin cambios histopatológicos asociados. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores masculinos en dosis toleradas (hasta 90 mg/kg/día). Se desconoce la relevancia de los hallazgos testiculares para la población pediátrica.

### **PRESENTACIONES**

Caja de 20 y 40 comprimidos.

No todas las presentaciones comerciales están disponibles en todos los países.

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura no mayor a 30°C

**TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Manuf.: sanofi-aventis, S.A.**

Crta. C-35 – La Batlloria a Hostalric, Km 63,09 17404

– Riells i Viabrea (Girona) – España

IMP./DIST. Por:

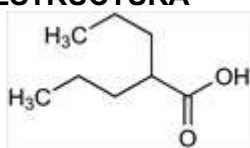
**Bolivia:** Quimiza Ltda – Q.F. Dra. Brenda A. Ríos Méndez. Venta bajo receta médica.

**sanofi-aventis del Ecuador S.A.**, Quito-Ecuador. Venta con receta médica.

**sanofi-aventis de Guatemala S.A.**

**Titular para República Dominicana:** Sanofi-Aventis de la República Dominicana S.A.

### **ESTRUCTURA**



### **Referencias:**

CCDS V29 LRC 20 agosto 2020

CCDS V30 LRC 10 diciembre 2020

CCDS V31 LRC 14 enero 2021 CCDS

V32 LRC 18 marzo 2021 CCDS V33

LRC 22 Julio 2021

CCDS V34 LRC 02 octubre 2021

Sanofi, CCDS V35 LRC 17 marzo 2022

Sanofi, CCDS V36 LRC 15 diciembre 2022

### **Revisión Local:**

27/Diciembre/2022

# Valpakine<sup>®</sup>

Perú / 200 mg solución oral





## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### VALPAKINE®

#### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

VALPAKINE® 200 mg/mL

Valproato de sodio

Solución oral

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 mL contiene:

Valproato de sodio 1 g

(1 mL corresponde a 200 mg de valproato de sodio)

Excipientes: *Urea, Solución hidróxido de sodio al 30%, Agua purificada*

Este medicamento contiene 13,88 mg de sodio por 100 mg de valproato de sodio. Considere esto en el caso de los pacientes que siguen una dieta baja en sodio.

#### 3. INFORMACIÓN CLÍNICA

##### 3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

**En adultos:** En monoterapia o en asociación con otro tratamiento antiepiléptico:

- Tratamiento de epilepsias generalizadas: crisis clónicas, tónicas, tónico-clónicas, ausencias, crisis mioclónicas, atónicas y síndrome de Lennox-Gastaut.
- Tratamiento de epilepsias parciales: crisis parciales con o sin generalización secundaria.

**En niños:** En monoterapia o en asociación con otro tratamiento antiepiléptico:

- Tratamiento de epilepsias generalizadas: crisis clónicas, tónicas, tónico-clónicas, ausencias, crisis mioclónicas, atónicas y síndrome de Lennox-Gastaut.
- Tratamiento de epilepsias parciales: crisis parciales con o sin generalización secundaria.

**En niños:**

- Prevención de la recurrencia de las convulsiones después de una o más convulsiones febriles, que presentan los criterios para las convulsiones febriles complicadas, por falta de eficacia de la profilaxis intermitente con benzodiazepinas.

##### 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

PI: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0202049  
Annotated: VV-LBL-0202048

PIL ASOCIADO: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PIL\_L  
Clean: VV-LBL-0202051  
Annotated: VV-LBL-0202050



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### Niñas y mujeres en edad fértil

Valproato debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia.

Valproato no debe utilizarse en niñas y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos hayan sido ineficaces o no tolerados. En este caso, valproato está prescrito y administrado de acuerdo con el Programa de Prevención del Embarazo de Valproato (ver secciones 4.3 y 4.4).

### Posología

Posología promedio por 24 horas:

- Lactantes y niños: 30 mg por Kg (de preferencia se usarán jarabes, soluciones orales o granulados de liberación prolongada).
- Adolescentes y adultos: 20 a 30 mg por Kg (de preferencia se usarán comprimidos, comprimidos o granulados de liberación prolongada).

Se debe efectuar la prescripción exclusivamente en miligramos.

El frasco de solución oral viene acompañado con una jeringa para administrar oralmente. Las marcas de graduación indican las dosis expresadas en miligramos (la medición varía entre 25 mg, 50 mg y 400 mg).

### Vía de administración

Administrar la solución oral únicamente con la jeringa para administración oral que se encuentra en la caja.

De preferencia, se debe administrar la dosis diaria durante las comidas:

- En 2 tomas divididas en pacientes menores de 1 año.
- En 3 tomas divididas en pacientes mayores de 1 año.

La solución oral será administrada después de la dilución en medio vaso de agua.

### Inicio del tratamiento

- Si se trata de un paciente que ya está en tratamiento y que recibe otros antiepilépticos, se debe introducir progresivamente el valproato de sodio para alcanzar la dosis óptima en dos semanas aproximadamente, luego los tratamientos concomitantes se deben reducir eventualmente las dosis terapéuticas en función del control obtenido.
- Si se trata de un paciente que no recibe otros antiepilépticos, de preferencia, se debe aumentar la posología en escalas sucesivas cada 2 ó 3 días a fin de alcanzar la dosis óptima en una semana aproximadamente.
- Si es necesario, se debe asociar con otros antiepilépticos de forma gradual (ver la sección 3.5).

PI: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0202049  
Annotated: VV-LBL-0202048

PIL ASOCIADO: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PIL\_L  
Clean: VV-LBL-0202051  
Annotated: VV-LBL-0202050



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

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

El tratamiento con Valpakine debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, trastorno bipolar. Valpakine no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres en edad fértil, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.

El tratamiento debe iniciarse únicamente en caso de ineficacia o intolerancia a otros tratamientos (ver las secciones 3.4 y 3.6) y el informe de riesgo/beneficio debe reevaluarse cuidadosamente en intervalos regulares durante el tratamiento. De preferencia, Valpakine debe ser prescrito preferiblemente en monoterapia y con la dosis mínima 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.

Entre las formas farmacéuticas orales, los jarabes, soluciones orales y granulados de liberación prolongada se adapta particularmente a la administración en niños menores de 11 años.

### 3.3 CONTRAINDICACIONES

Valpakine está contraindicado en las siguientes situaciones:

#### Tratamiento de la epilepsia

- En el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.
- En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (Ver Apartado Advertencias y Precauciones)

#### Tratamiento del trastorno bipolar

- En embarazo.
- En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos. (Ver Apartado Advertencias y Precauciones)

- Antecedente de hipersensibilidad al valproato, divalproato de sodio, valpromida o alguno de los componentes del medicamento.
- Hepatitis aguda.
- Hepatitis crónica.
- Antecedente personal o familiar de hepatitis grave, en particular, medicamentosa.
- Porfiria hepática.
- Pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea (ver la sección 3.4).
- El valproato está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en el gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), por ejemplo, el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y en niños menores de dos años con probable

PI: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0202049  
Annotated: VV-LBL-0202048

PIL ASOCIADO: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PIL\_L  
Clean: VV-LBL-0202051  
Annotated: VV-LBL-0202050



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

trastorno relacionado con la POLG (ver la sección 3.4).

- Combinación con la hierba de San Juan

### 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### **Exacerbación de las Convulsiones**

Al igual que con otros fármacos antiepilépticos, la toma de valproato puede, en lugar de mejorar, provocar una exacerbación reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluyendo el status epilepticus) o la aparición de nuevos tipos de convulsiones en el paciente. En caso de convulsiones agravadas, se debe recomendar al paciente que consulte inmediatamente a su médico (ver la sección 3.8). Estas crisis se distinguen de los que pueden ocurrir durante una interacción farmacocinética (ver la sección 3.5), toxicidad (hepatopatía o encefalopatía – ver las secciones 3.4 y 3.8) o una sobredosis.

Este medicamento se transforma en el cuerpo en ácido valproico, no debe combinarse con otros fármacos que sufran esta misma transformación para evitar una sobredosis de ácido valproico (por ejemplo: divalproato, valpromida).

#### **Hepatopatías**

##### **Condiciones de ocurrencia**

Se han reportado padecimientos hepáticos severos e incluso mortales de manera excepcional. Los lactantes y niños menores de 3 años con epilepsia severa y, en particular, epilepsia asociada con daño cerebral, retraso mental y/o una enfermedad metabólica o degenerativa genética, son los más expuestos a este riesgo. En niños mayores de 3 años, la incidencia de ocurrencia disminuye significativamente y progresivamente con la edad.

En la mayoría de los casos se observaron estos daños en el hígado durante los 6 primeros meses del tratamiento; con mayor frecuencia entre la 2da y 12ava semana; y por lo general, durante la politerapia anticonvulsivante.

##### **Signos sugerentes**

El diagnóstico precoz se basa principalmente en los síntomas clínicos. En particular, debe considerarse estos 2 tipos de manifestaciones, que pueden preceder a la ictericia, especialmente en pacientes de riesgo (ver en “condiciones de ocurrencia”):

- En primer lugar, los signos generales no específicos, por lo general, las apariciones repentinas de astenia, anorexia, letargia, somnolencia; a veces acompañada de vómitos repetidos y de dolores abdominales.
- En segundo lugar, la reaparición de las convulsiones durante el tratamiento correctamente llevado.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

Se recomienda informar al paciente o a la familia, si se trata de un niño, que la ocurrencia de estos signos debe motivar una consulta. Esto incluirá otro examen clínico, la práctica inmediata de un control biológico de las funciones hepáticas.

### **Detección**

Durante los 6 primeros meses del tratamiento, se debe realizar periódicamente un control de las funciones hepáticas.

Por medio de los exámenes convencionales, las pruebas que reflejan la síntesis de proteínas y, en particular, el TP (tiempo de protrombina) es el más pertinente. La confirmación de un tiempo de protrombina anormalmente bajo, sobre todo si va acompañado de otras alteraciones biológicas (disminución significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación, aumento de la bilirrubina, elevación de las transaminasas – ver la sección 3.4), debe conducir a la suspensión del fármaco (así también los derivados del salicilato como precaución, en caso de que sean prescritos concomitantemente, dado que utilizan la misma vía metabólica).

### **Pancreatitis**

Los casos de pancreatitis cuya evolución es a veces mortal, se ha reportado muy raramente. Pueden observarse independientemente de la edad y de la duración del tratamiento, los niños pequeños se ven particularmente expuestos a este riesgo.

La pancreatitis de evolución desfavorable se observa generalmente en los niños pequeños o en los pacientes con epilepsia severa, daño cerebral o en politerapia antiepiléptica. La insuficiencia hepática asociada con la pancreatitis aumenta el riesgo de evolución mortal.

En caso del síndrome de dolor abdominal agudo como en el caso de los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y/o anorexia. Es necesario sugerir el diagnóstico de pancreatitis; y en caso de la elevación de las enzimas pancreáticas, suspender el tratamiento estableciendo las medidas terapéuticas alternativas necesarias.

### **Riesgo de suicidio**

En muchas ocasiones se reportaron ideas y comportamientos suicidas en los pacientes tratados con antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis aleatorizado controlado con placebo con fármacos antiepilépticos también ha mostrado un ligero aumento del riesgo de ideas y comportamientos suicidas. Las causas de este riesgo no se conocen, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento en el riesgo por el valproato.

Por lo tanto, se debe vigilar a los pacientes estrechamente para detectar todo tipo de signo de ideas o comportamientos suicidas, y se debe considerar un tratamiento adecuado. Se debe recomendar a los pacientes (y a sus cuidadores) consultar al médico en caso de aparición de ideas



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

y signos de comportamiento suicida.

### **Pacientes con presencia o sospecha de enfermedad mitocondrial**

El valproato puede desencadenar o empeorar los síntomas clínicos de la enfermedad mitocondrial subyacente causada por mutaciones en el ADN mitocondrial y en el gen nuclear que codifica la enzima polimerasa mitocondrial gamma (POLG).

En particular, los casos de insuficiencia hepática aguda inducida por el valproato y los decesos relacionados con este, se han notificado con mayor frecuencia en los pacientes con síndromes hereditarios neurometabólicos causados por la mutación del gen POLG; por ejemplo, el síndrome de Alpers-Huttenlocher.

Se debe sospechar de los trastornos relacionados con la POLG en los pacientes con antecedentes familiares o con síntomas que evoquen un trastorno relacionado con la POLG; incluyendo, encefalopatía idiopática, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), un estado de epilepsia presente, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivo-motora axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Para la evaluación de diagnóstico de estos trastornos, se debe hacer una prueba de mutaciones de la POLG según las prácticas clínicas actuales (ver la sección 3.3)

### **Interacciones medicamentosas**

No se recomienda tomar este medicamento junto con la lamotrigina o los carbapenems (ver la sección 3.5).

Este medicamento contiene 13,88 mg de sodio por 100 mg de valproato de sodio. Considere esto en el caso de los pacientes que siguen una dieta baja en sodio.

### **Trastornos cognitivos o extrapiramidales**

Los trastornos cognitivos o extrapiramidales pueden estar asociados con hallazgos por imágenes de atrofia cerebral. De este modo, este tipo de cuadro clínico se puede confundir con la demencia o la Enfermedad de Parkinson. Estos trastornos son reversibles con la interrupción del tratamiento.

### **Precauciones de uso**

Realizar un control biológico de la función hepática antes de iniciar el tratamiento (ver la sección 3.3) y el seguimiento periódico durante los 6 primeros meses; sobre todo en pacientes de riesgo (ver la sección 3.4).

Se hace hincapié en que al inicio del tratamiento se puede observar un aumento moderado, aislado y transitorio de las transaminasas que no se acompaña de ningún signo clínico, como en



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

la mayoría de antiepilépticos. En este caso, se aconseja practicar una evaluación biológica más completa (tiempo de protrombina en particular), y a reconsiderar eventualmente la dosis y a repetir los controles según la evolución de los parámetros.

En los niños menores de 3 años, se recomienda el uso de valproato en monoterapia, después de evaluar el beneficio terapéutico contra el riesgo de enfermedad hepática y pancreatitis en pacientes de este grupo de edad (ver la sección 3.4).

Se recomienda un examen hematológico (hemograma completo que incluye plaquetas, tiempo de sangrado y coagulación) antes del tratamiento, a los 15 días y al final del tratamiento; así como antes de una intervención quirúrgica y en el caso de hematomas o hemorragias espontáneas (ver la sección 3.8)

En los niños, evitar la prescripción simultánea de salicilatos, debido al riesgo de hepatotoxicidad (ver la sección 3.4) y al riesgo de sangrado.

En casos de insuficiencia renal, se debe tener en cuenta el aumento de las concentraciones séricas libres de ácido valproico y, en consecuencia, disminuir la dosis.

Este medicamento está contraindicado en pacientes con deficiencia enzimática del ciclo de la urea. Algunos casos de hiperamonemia asociados con estado de estupor o coma, han sido descritos en estos pacientes (ver la sección 3.3).

En los niños que presentan antecedentes hepato-digestivos inexplicables (anorexia, vómitos, acceso de citólisis), el acceso al letargo o coma, retraso mental o con antecedentes familiares de muerte neonatal o en la infancia, se deben realizar exploraciones metabólicas incluyendo los niveles de amoníaco en ayunas y postprandial antes del tratamiento con valproato.

Aunque se reconoce que este medicamento raramente ha causado manifestaciones inmunológicas, su uso en pacientes con lupus eritematoso sistémico debe ponderarse de acuerdo con la relación riesgo/beneficio.

Al inicio del tratamiento se debe informar a los pacientes del riesgo de aumento de peso, y se deben tomar las medidas necesarias, sobre todo en la dieta, para minimizarlo.

La excreción del valproato es principalmente mediante la orina, en parte, en forma de cuerpos cetónicos. La búsqueda de cetonas puede dar falsos positivos en los pacientes con diabetes.

Se debe advertir a los pacientes con déficit de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo II del aumento del riesgo de rabiomiólisis cuando se toma el valproato.

No se recomienda el consumo de alcohol durante el tratamiento con Valpakine.

### Plan de Prevención de Embarazos

Valproato tiene un alto potencial teratógeno y los niños expuestos en el útero a Valproato tienen un riesgo alto de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo. Valproato no debe usarse en niñas y mujeres en edad fértil, a menos que otros tratamientos hayan sido ineficaces o no sean bien tolerados. Si ningún otro tratamiento es posible, el Programa de



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

prevención de embarazos que se indica a continuación se debe cumplir:

Valpakine está contraindicado en las siguientes situaciones:

### Tratamiento de la epilepsia

- En el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.
- En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (Ver Apartado de Advertencias y Precauciones).

### Tratamiento del trastorno bipolar

- En embarazo.
- En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (Ver Apartado de Advertencias y Precauciones).

### Condiciones del Plan de Prevención de Embarazos

El prescriptor se debe asegurar de lo siguiente:

- Evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar al paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar estos.
- Valorar la posibilidad de embarazo en todas las pacientes.
- 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, 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 evaluar a tiempo 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 reconocido que entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas al uso de valproato.
- La paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato *en el útero*.

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



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

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 descartar la posibilidad de 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 con una sensibilidad de al menos 25 mIU/mL), confirmado por un profesional sanitario, para evitar 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 con productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, puede dar lugar a una disminución de la eficacia del valproato (ver sección 4.5). Los prescriptores deben controlar la respuesta clínica (control de convulsiones) al iniciar o interrumpir productos que contengan estrógenos.

Sin embargo, el 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.

### Planificación del embarazo



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

Para la indicación de epilepsia si una mujer planea quedar 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. 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 trastorno bipolar* si una mujer planea quedar embarazada, 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 que se suspenda la anticoncepción.

### En caso de embarazo

Si una mujer en tratamiento con valproato 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 derivadas a un especialista con experiencia en malformaciones congénitas relacionadas a medicamentos, para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto.

### El farmacéutico debe asegurarse de

Aconsejar 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.

## 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

### ***Combinaciones contraindicadas***

#### **+ Hypericum (Hierba de San Juan)**

Riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia del anticonvulsivo.

### ***Combinaciones no recomendadas***

#### **+ Lamotrigina**

Aumento del riesgo de la toxicidad de lamotrigina, especialmente reacciones cutáneas graves (síndrome de Lyell).

Por otra parte, el aumento de las concentraciones plasmáticas de lamotrigina (disminución de su metabolismo hepático por el valproato de sodio).

Si la combinación fuera necesaria, deberá haber una estrecha vigilancia clínica.

#### **+ Carbapenems**

El riesgo de aparición de convulsiones, por una rápida disminución de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico, pudiendo llegar a ser indetectable.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### ***Combinaciones que requieren precauciones de uso***

#### **+ Acetazolamida**

Puede producirse un aumento de la hiperamonemia con un mayor riesgo de encefalopatía. Se requiere un seguimiento regular de los parámetros clínicos y de laboratorio.

#### **+ Aztreonam**

Riesgo de aparición de convulsiones por la disminución de las concentraciones plasmáticas del ácido valproico.

Se recomienda vigilancia clínica, control de las concentraciones plasmáticas y ajustar la dosificación cuando proceda del anticonvulsivo durante el tratamiento por el anti-infeccioso y después de la interrupción.

#### **+ Carbamazepina**

Aumento de las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de la carbamazepina con los signos de sobredosis. Además, disminución de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico por aumento de su metabolismo hepático por la carbamazepina.

Se recomienda vigilancia clínica, control de las concentraciones plasmáticas y ajustar la dosificación de ambos anticonvulsivos.

#### **+ Felbamato**

Aumento de las concentraciones séricas del ácido valproico con riesgo de sobredosis.

Durante el tratamiento con felbamato y después de su interrupción, es necesario realizar una vigilancia clínica y un seguimiento de los parámetros de laboratorio, así como un posible ajuste de la dosis de valproato.

#### **+ Productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos**

Los estrógenos son inductores de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) isoformas que participan en la glucuronización del valproato y pueden aumentar la eliminación del valproato, lo que a su vez se cree que causa una disminución de las concentraciones séricas de valproato y reduce potencialmente la eficacia de este. (ver sección 4.4). Considere la posibilidad de controlar los niveles séricos de valproato.

Por el contrario, el valproato no tiene ningún efecto inductor de enzimas; como consecuencia, el valproato no reduce la eficacia de los agentes estro-progestativos en mujeres que reciben anticonceptivos hormonales.

#### **+ Nimodipina (vía oral y, por extrapolación, vía inyectable)**

Existe el riesgo de un aumento del 50% en las concentraciones plasmáticas de nimodipina. Por lo tanto, la reducción de la dosis de nimodipina es necesaria en pacientes hipotensores.

#### **+ Fenobarbital y por extrapolación primidona**

Se puede producir un aumento de la hiperamonemia con mayor riesgo de encefalopatía.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

Se requiere un seguimiento regular de los parámetros clínicos y de laboratorio.

### + Fenitoína y por extrapolación fosfenitoína

Se puede producir un aumento de la hiperamonemia con mayor riesgo de encefalopatía.

Se requiere un seguimiento regular de los parámetros clínicos y de laboratorio.

### + Rufinamida

Posible aumento de las concentraciones de rufinamida, especialmente, en niños con menos de 30 Kg.

En niños con menos de 30 Kg: no sobrepasar la dosis total de 600 mg/día después del período de la valoración.

### + Rifampicina

Riesgo de aparición de convulsiones, por el aumento del metabolismo hepático del valproato por la rifampicina.

Se recomienda vigilancia clínica y control biológico, ajustar la dosificación cuando proceda durante el tratamiento con rifampicina y después de la interrupción.

### + Topiramato

Puede producirse un aumento de la hiperamonemia con mayor riesgo de encefalopatía.

Se requiere un seguimiento regular de los parámetros clínicos y de laboratorio.

### + Zidovudina

Riesgo de aumento de los efectos adversos; particularmente los hematológicos de la zidovudina por la disminución de su metabolismo por el ácido valproico.

Se recomienda vigilancia clínica y control biológico regular. Se debe realizar un hemograma para buscar índices de anemia durante los dos primeros meses de la combinación.

### + Propofol

Posible aumento de las concentraciones sanguíneas de propofol. Se debe tener en cuenta una reducción de la dosis de propofol en caso de combinación con el valproato.

### + Zonisamida

Puede producirse un aumento de la hiperamonemia con un mayor riesgo de encefalopatía. Se requiere un seguimiento regular de los parámetros clínicos y de laboratorio.

### *Otras formas de interacción*

#### + Litio

Valpakine no posee efectos sobre los niveles de litio.

### 3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

**Valproato está contraindicado**

PI: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0202049  
Annotated: VV-LBL-0202048

PIL ASOCIADO: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PIL\_L  
Clean: VV-LBL-0202051  
Annotated: VV-LBL-0202050



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

- **durante el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado.**
- **en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo.**

### ***Embarazo***

Valpakine no debe utilizarse en niñas, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil o mujeres embarazadas; salvo en caso de ineficacia o intolerancia a fármacos alternativos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

En mujeres que planean quedar embarazadas, se deben hacer todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible.

Si planea un embarazo, deben implementar todas las medidas necesarias en vista de este 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.

### Teratogenicidad v efectos sobre el desarrollo mental

#### *- Riesgos relacionados con la exposición al valproato durante el embarazo*

El uso de valproato, ya sea como monoterapia o en terapia de combinación, se asocia con embarazos anormales. Los datos disponibles sugieren que la terapia de combinación de medicamentos antiepilépticos, incluyendo el valproato se asocia con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que en la monoterapia con valproato. Se ha demostrado que el valproato atraviesa la barrera placentaria tanto en especies animales como en humanos. En los animales, se han demostrado efectos teratogénicos en ratones, ratas y conejos.

#### *- Malformaciones congénitas*

Los datos de un meta-análisis (incluyendo registros y estudios de cohortes) muestran que la incidencia de defectos congénitos en niños nacidos de madres epilépticas tratadas con monoterapia con valproato durante el embarazo fue 10,73% (IC a 95%: 8,16-13,29). Este riesgo de malformaciones mayores es más alto que el de la población general, para la que el riesgo es del 2 a 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 una mayor incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos de malformaciones más frecuentes incluyen defectos en el cierre del tubo neural (del orden de 2 a 3%), dismorfia facial, labio leporino y



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

paladar hendido, la cráneo- sinostosis, defectos cardíacos, defectos renales y urogenitales (incluyendo hipospadias), deformidades de las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio) y síndromes de malformaciones que afectan a varias partes del cuerpo.

La exposición al valproato en el útero también puede provocar deficiencias auditivas/pérdidas debidas a malformaciones del oído y/o de la nariz (efecto secundario) y/o a toxicidad directa en la función auditiva. Los casos describen sordera unilateral y bilateral o discapacidad auditiva. No se notificaron los resultados en todos los casos. Cuando se notificaron los resultados, la mayoría de los casos no se habían resuelto.

### - *Trastornos del neurodesarrollo*

Los estudios demuestran que el valproato aumenta el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos en el útero. El riesgo parece ser dosis dependiente, pero los datos disponibles no permiten determinar una dosis que excluya este riesgo. El período 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 realizados en niños en edad preescolar expuestos en el útero al valproato muestran que hasta un 30 a 40% de ellos tienen retrasos en el desarrollo temprano en la primera infancia, tales como retrasos en la adquisición del habla y para caminar disminución de la capacidad intelectual, pobre habilidad verbal (expresivo y comprensivo), así como problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años), con antecedente expuestos al valproato en el útero, es un promedio de 7 a 10 puntos más bajo que el de los niños expuestos a otros fármacos antiepilépticos. Aunque no puede excluirse el papel de los factores de confusión, se demuestra que esta disminución en el coeficiente intelectual observado en niños expuestos en el útero puede ser independiente del coeficiente intelectual materno.

Los datos sobre la evolución de estos problemas a largo plazo son limitados.

Los datos disponibles muestran que los niños expuestos al valproato en el útero tienen un mayor riesgo de trastornos generalizados del desarrollo (síndrome de pertenencia al espectro del autismo, aproximadamente 3 veces mayor) y el autismo infantil (alrededor de 5 veces más común), en comparación con poblaciones de control.

Los datos disponibles de otro estudio basado en otra población muestra que los niños expuestos al valproato en el útero son más propensos a desarrollar síntomas del trastorno de déficit de atención/trastornos de hiperactividad (TDAH) (aproximadamente 1,5 veces) en comparación con la población de estudio no expuesta.

### - *Las niñas y mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil (ver lo anterior y la sección 3.4)*

Valpakine no debe utilizarse en niñas, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

embarazadas, salvo en caso de ineficacia o intolerancia a fármacos alternativos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

### ***Productos que contienen estrógenos***

Productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, puede aumentar la liberación del valproato, el cuál puede resultar en una disminución de la concentración sérica de valproato y una potencial disminución de la eficacia del valproato.

#### ➤ Si una mujer planea un embarazo o durante el embarazo:

- Para la indicación de epilepsia si una mujer planea quedar embarazada, La terapia con valproato debe ser reevaluad 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. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del Valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para la indicación trastorno bipolar si una mujer planea quedar 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.

- Se deben implementar todas las medidas para considerar el uso de otros agentes terapéuticos debido al embarazo.
- Se recomienda una consulta previa a la concepción.

El tratamiento con valproato no debe ser interrumpido sin una reevaluación de la relación beneficio/riesgo del tratamiento en el paciente por parte de un médico especialista en el tratamiento de epilepsia.

#### ➤ **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. Si una mujer en tratamiento con valproato queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para considerar otras posibles alternativas terapéuticas.

Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas maternas y el status epilepticus con hipoxia en madres puede conllevar a consecuencias graves o mortales para la madre y el feto.

Si a pesar de los riesgos conocidos del Valproato en el embarazo y si después de una cuidadosa



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

evaluación de los riesgos y beneficios del tratamiento alternativo, el tratamiento con valproato debe mantenerse durante el embarazo (no hay alternativa), sería conveniente:

- Utilizar la dosis mínima eficaz y dividir la dosis diaria de Valproato en varias dosis menores para asignar la toma durante el día. El uso de una formulación de liberación prolongada es preferible para evitar concentraciones plasmáticas máximas.

Todas las pacientes con un embarazo expuesto a Valproato y sus parejas deben ser referidas a un especialista con experiencia en malformaciones congénitas relacionadas a medicamentos, para la evaluación y el asesoramiento con respecto al embarazo expuesto.

- Establecer un control prenatal especializado para detectar cualquier anomalía que afecte el tubo neural y otras malformaciones.
- La suplementación con ácido fólico antes del embarazo puede reducir el riesgo de anomalías del cierre del tubo neural inherentes que pueden ocurrir en cualquier embarazo. Sin embargo, los datos disponibles no muestran evidencia de acción preventiva del ácido fólico en las malformaciones relacionadas con el valproato.

### Antes del parto

La práctica de un perfil de coagulación particular, incluyendo un recuento de plaquetas, fibrinógeno y ensayo de tiempo de coagulación (el tiempo de tromboplastina parcial: TCA) en la madre antes del parto.

### Riesgo en el neonato

- Se han reportado casos muy raros de síndrome hemorrágico en los recién nacidos de madres tratadas con valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o una reducción de otros factores de coagulación. También se ha reportado afibrinogenemia y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir de la deficiencia de factores dependientes de vitamina K inducido por el fenobarbital e inductores enzimáticos. Un equilibrio de la hemostasis normal en la madre no elimina las anomalías de coagulación en los recién nacidos. Por lo tanto, al nacer, se debe llevar a cabo un análisis que incluye un recuento de plaquetas, valoración de fibrinógeno en plasma, las pruebas y los factores de coagulación en el recién nacido.
- Se reportó hipoglucemia en los recién nacidos con madres tratadas con valproato durante el tercer trimestre de embarazo.
- Se reportó casos de hipotiroidismo en los recién nacidos con madres tratadas con valproato durante el embarazo.
- Puede ocurrir síndrome de abstinencia (en particular agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad,



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

nerviosismo, hiperquinesia, trastornos del tono muscular, temblores, convulsiones y trastornos de alimentación) en los recién nacidos de madres tratadas con valproato durante el último trimestre de embarazo.

### Seguimiento neonatal/seguimiento en niños

En los niños expuestos al valproato durante el embarazo se debe realizar un estrecho monitoreo del comportamiento del desarrollo neurológico y, de ser necesario, se debe iniciar un tratamiento adecuado lo antes posible.

### **Lactancia**

El valproato se excreta en la leche materna en una concentración entre el 1% y 10% de los niveles séricos maternos. Se han observado trastornos de la sangre en recién nacidos/lactantes por mujeres en tratamiento (ver la sección 3.8).

La decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con Valpakine debe considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### **Fertilidad**

Se han reportado casos de amenorrea, ovarios poliquísticos y aumento de los niveles de testosterona en las mujeres tratadas con valproato (ver la sección 3.8). En los varones, la administración de valproato también puede afectar la fertilidad (disminución de la movilidad de los espermatozoides, en particular) (ver la sección 3.8). Los casos reportados indican que los problemas de fertilidad son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

### **3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA**

Se debe advertir en especial a los conductores y operadores de máquinas sobre el riesgo de somnolencia, particularmente en caso de politerapia anticonvulsivante y la asociación con otros medicamentos que pueden aumentar la somnolencia.

### **3.8 REACCIONES ADVERSAS**

Clasificación de las frecuencias esperadas:

Muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ), frecuentes ( $\geq 1\% - < 10\%$ ), poco frecuentes ( $\geq 0,1\% - < 1\%$ ), raras ( $\geq 0,01\% - < 0,1\%$ ), muy raras ( $< 0,01\%$ ), indeterminada (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

### **Trastornos congénitos, familiares y genéticos**

PI: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0202049  
Annotated: VV-LBL-0202048

PIL ASOCIADO: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PIL\_L  
Clean: VV-LBL-0202051  
Annotated: VV-LBL-0202050



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

- Malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico (ver las secciones 3.4 y 3.6).

### **Trastornos hematológicos y del sistema linfático**

- Frecuentes: anemia, trombocitopenia.

Los casos de trombocitopenia dosis-dependiente, generalmente de descubrimiento sistemático y sin impacto clínico han sido descritos.

En caso de trombocitopenia asintomática, si el recuento de plaquetas y el control de la enfermedad lo permiten, se permite la disminución de la dosis del medicamento siguiendo la regresión de esta trombocitopenia.

- Poco frecuentes: leucopenia, pancitopenia.
- Raras: anemia medular general o aplásica pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.

### **Exploraciones complementarias**

- Frecuentes: ganancia de peso\*
- Raras: disminución de al menos un factor de coagulación, pruebas de coagulación anormales (tales como prolongación del tiempo de protrombina, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado, prolongación del tiempo de trombina, aumento de INR) (ver las secciones 3.4 y 3.6), deficiencia de la vitamina B8 (biotina)/deficiencia de biotinidasa.

\* La ganancia de peso es un factor de riesgo de ocurrencia del síndrome de ovarios poliquísticos, el peso de los pacientes debe ser monitoreado cuidadosamente (ver la sección 3.4).

### **Trastornos del sistema nervioso**

- Muy frecuentes: temblores.
- Frecuentes: trastornos extrapiramidales\*\*, estupor\*, sedación, convulsiones\*, problemas de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, náuseas o mareos,
- Poco frecuentes: coma\*, encefalopatía\*, letargo\*, síndromes parkinsonianos reversibles, ataxia, parestesia, y que son reversibles de unas semanas a unos meses después de la retirada del tratamiento\*\*

\*Se observaron casos de estupor o letargo que a veces conducen a estados de coma transitorios (encefalopatía) con el valproato, que remite a la interrupción del tratamiento o a la disminución de las dosis. Estas condiciones se presentan con mayor frecuencia en las terapias de combinación (fenobarbital y topiramato en particular) o un aumento repentino de las dosis de valproato.

\*\*Estos síntomas pueden estar asociados con los hallazgos de imágenes de atrofia cerebral.

### **Trastornos del oído y del laberinto**

- Frecuentes: pérdida de la audición.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

- Poco frecuentes: derrame pleural.

### **Trastornos gastrointestinales**

- Muy frecuentes: náuseas.
- Frecuentes: vómitos, trastornos gingivales (hiperplasia gingival, principalmente), estomatitis, dolor epigástrico, diarrea que puede ocurrir en algunos pacientes al principio del tratamiento, pero por lo general resuelve dentro de unos pocos días sin la interrupción del tratamiento).
- Poco frecuentes: pancreatitis cuya evolución puede ser mortal y requiere la interrupción temprana del tratamiento (ver la sección 3.4).

### **Trastornos renales y de las vías urinarias**

- Frecuentes: Incontinencia urinaria.
- Poco frecuentes: insuficiencia renal.
- Raras: enuresis, nefritis tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversible.

### **Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos**

- Frecuentes: caída del cabello transitoria y/o dosis dependiente, alteraciones en las uñas y en el lecho de la uña.
- Poco frecuentes: angiodema, reacciones cutáneas, problemas capilares (como textura anormal del cabello, cambios del color del cabello, crecimiento anormal del cabello).
- Raras: necrólisis epidérmica aguda, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, síndrome de DRESS (erupción cutánea por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos) o el síndrome de hipersensibilidad medicamentosa.

### **Trastornos endocrinos**

- Poco frecuentes: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilización, acné, alopecia de tipo androgénica, y/o aumento de los niveles de las hormonas andrógenas).
- Raras: hipotiroidismo (ver la sección 3.6).

### **Trastornos del metabolismo y la nutrición**

- Frecuentes: hiperamonemia.
- Raras: hiperamonemia\* (ver la sección 3.4), obesidad.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

\*Una hiperamonemia aislada y moderada sin la modificación de las pruebas biológicas hepáticas se puede observar, sobre todo, en el caso de la terapia de combinación, y no se debe interrumpir el tratamiento.

Sin embargo, los casos de hiperamonemia asociados con síntomas neurológicos (que pueden progresar en coma) también se han reportado y requieren más investigaciones.

### **Tumores benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)**

- Raras: síndrome mielodisplásico.

### **Trastornos vasculares**

- Frecuentes: hemorragia (ver las secciones 3.4 y 3.8).
- Poco frecuentes: Vasculitis cutánea, principalmente vasculitis leucocitoclástica.

### **Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración**

- Poco frecuentes: hipotermia, edema periférico no grave.

### **Trastornos hepatobiliares**

- Frecuentes: hepatopatías (ver la sección 3.4).

### **Trastornos del sistema reproductor y de la mama**

- Frecuentes: irregularidad menstrual.
- Poco frecuentes: amenorrea.
- Raras: impacto sobre la espermatogénesis (disminución de la movilidad de los espermatozoides en particular, ver la sección 3.6), ovario poliquístico.

### **Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos**

- Poco frecuentes: disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes tratados crónicamente con Valpakine. No se conoce el modo de acción de Valpakine sobre el metabolismo óseo.
- Raras: lupus eritematoso sistémico (ver la sección 3.4), rabdomiólisis (ver la sección 3.4).

### **Trastornos psiquiátricos**

- Frecuentes: confusión, alucinaciones, agresividad\*, agitación\*, trastornos de atención\*.
- Raras: comportamiento anormal\*, hiperactividad psicomotriz\*, dificultades de aprendizaje\*.

\*Estos efectos se observan principalmente en la población pediátrica.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### **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 directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: [farmacovigilancia.peru@sanofi.com](mailto:farmacovigilancia.peru@sanofi.com) ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

### **3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO**

Los signos de sobredosis aguda masiva, por lo general, son estado de coma, más o menos profundo, con hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis, disminución de la autonomía respiratoria, acidosis metabólica, hipotensión y colapso cardiovascular/shock.

Se han descrito algunos casos de hipertensión intracraneal relacionada con el edema cerebral.

Las medidas que deben adoptarse en un hospital son: la evacuación gástrica si está indicada, el mantenimiento de la diuresis efectiva, la monitorización cardiorrespiratoria. En casos muy graves, se practicará eventualmente una depuración extrarrenal.

El pronóstico de estos envenenamientos es generalmente favorable, se han reportado sin embargo algunas muertes.

La presencia de sodio en formulaciones que contienen valproato puede causar hipernatremia en caso de sobredosis.

## **4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

Grupo farmacoterapéutico: **ANTIÉPILÉPTICO**, código ATC: **N03AG01**.

El valproato ejerce sus efectos farmacológicos principalmente en el sistema nervioso central. Estas propiedades anticonvulsivantes se ejercen contra los diferentes tipos de convulsiones en animales y epilepsia en humanos.

Los estudios experimentales y clínicos del valproato sugieren dos tipos de acción anticonvulsiva. El primero es un efecto farmacológico directo en relación con las concentraciones de valproato en plasma y el cerebro.

El segundo es aparentemente indirecto y probablemente relacionado con los metabolitos del valproato persistentes en el cerebro o con los cambios en los neurotransmisores o con efectos membranales directos. La hipótesis más aceptada es la del ácido gama aminobutírico (GABA) cuya tasa aumenta después de la administración del valproato. El valproato reduce la duración de las fases intermedias de sueño con un aumento concomitante en el sueño de onda lenta.

PI: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0202049  
Annotated: VV-LBL-0202048

PIL ASOCIADO: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PIL\_L  
Clean: VV-LBL-0202051  
Annotated: VV-LBL-0202050



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### 4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Los diferentes estudios farmacocinéticos efectuados para el valproato, mostraron que:

- La biodisponibilidad del valproato en la sangre después de la administración oral es aproximadamente al 100%.
- El volumen de distribución se limita principalmente a la sangre y los fluidos extracelulares de intercambio rápido. El valproato se difunde en el L.C.R. y en el cerebro.
- Transferencia placentaria:

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

- En especies animales, el valproato atraviesa la placenta en una medida similar a la de los seres humanos,
- En humanos, varias publicaciones evaluaron la concentración de valproato en el cordón umbilical de los neonatos al 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.
- La vida media es de 15 a 17 horas.
- La eficacia terapéutica habitualmente requiere una concentración sérica mínima de 40 a 50 mg/L con una amplia gama entre 40 y 100 mg/L. Si fueran necesarios mayores niveles plasmáticos, los beneficios deberán sopesarse contra el riesgo de los efectos adversos en particular dosis-dependiente. Sin embargo, si la tasa se mantiene sobre los 150 mg/L se requiere una reducción de la dosis.
- La concentración plasmática de equilibrio se alcanza de 3 a 4 días.
- La fijación proteica del valproato es muy importante. Es dosis dependiente y saturable.
- La principal vía metabólica del valproato es la glucuronización (aproximadamente 40%), principalmente a través de UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7.
- La excreción de valproato es principalmente metabolizada por la orina después de la conjugación del glucurónido y la beta oxidación.
- La molécula del valproato es dializable, pero la hemodiálisis afecta sólo a la fracción libre de valproato sanguíneo (aproximadamente 10%).
- El valproato no induce las enzimas que participan en el sistema metabólico del citocromo P450 a diferencia de otros fármacos antiepilépticos, este no acelera así su propia degradación, ni la de otras sustancias tales como los estrógenos progestágenos y los anticoagulantes orales.

### 4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Estudios en animales han demostrado que la exposición al valproato en el útero da lugar a anomalías físicas y funcionales en los sistemas auditivos de ratas y ratones.

PI: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0202049  
Annotated: VV-LBL-0202048

PIL ASOCIADO: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PIL\_L  
Clean: VV-LBL-0202051  
Annotated: VV-LBL-0202050



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

In vitro, el valproato no fue mutagénico en bacterias, o en ensayos de linfoma de ratón, y no indujo, la actividad de reparación del ADN en el cultivo primario 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 los seres humanos, valproato no indujo ni aberraciones cromosómicas en la médula de la rata, ni efectos letales dominantes en ratones. la inyección intraperitoneal de valproato aumentó las rupturas de hebras de DNA y las aberraciones cromosómicas del valproato en roedores. Además, en estudios publicados se informó de un aumento del 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 de pacientes epilépticos tratados con valproato con los datos de pacientes epilépticos no tratados. Se desconoce la importancia clínica de estas conclusiones sobre el ADN/cromosomas.

Los datos no clínicos de los estudios convencionales de carcinogenicidad no revelan ningún riesgo particular para los seres humanos.

### Toxicidad reproductiva

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

Se han notificado anomalías del comportamiento en la primera generación de crías de ratones y ratas después de la exposición en el útero. En ratones, también se han observado ciertos cambios de comportamiento en la 2ª y 3ª generación, aunque menos pronunciados en la 3ª generación, después de una exposición aguda en el útero de la primera generación a dosis teratogénicas de valproato. Se desconocen los mecanismos subyacentes y la relevancia clínica de estos hallazgos.

## 5 DATOS FARMACÉUTICOS

### 5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

*Urea*

*Solución hidróxido de sodio al 30%*

*Agua purificada*

### 5.2 INCOMPATIBILIDADES

No se han reportado.

### 5.3 FECHA DE EXPIRA

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

### 5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

### 5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón por 1 frasco de vidrio tipo III ambar por 40mL con jeringa dosificadora.

PI: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0202049  
Annotated: VV-LBL-0202048

PIL ASOCIADO: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PIL\_L  
Clean: VV-LBL-0202051  
Annotated: VV-LBL-0202050



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (FICHA TECNICA)

### 5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ninguna especificada.

## 6 REFERENCIA

Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM) - Francia.

29 de abril de 2020

CCDS v. 27-28

Alerta de Seguridad R.D. N°5972-2018-DIGEMID/DPF/MINSA

## REVISIÓN LOCAL

Versión 2.0

Noviembre 2020

PI: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0202049  
Annotated: VV-LBL-0202048

PIL ASOCIADO: PE\_VALPAKINE\_ORAL\_SLN\_200mg-mL\_PIL\_L  
Clean: VV-LBL-0202051  
Annotated: VV-LBL-0202050

# Valpakine<sup>®</sup>

Ecuador / **200 mg solución oral**



**VALPAKINE® 200 mg/ mL**

Valproato de sodio

Solución Oral

Vía Oral

**COMPOSICIÓN**

Valproato de sodio .....	20 g
Excipientes:	
Urea .....	0,5 g
Hidróxido de sodio solución 30% c.s.p. pH 8,7	
Agua purificada .....	c.s.p. 100 mL

1 mL de solución corresponde a 200 mg de valproato de sodio.

**CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA**

Antiepiléptico. Código ATC: N03AG01

**INDICACIONES**

**En el adulto:** En monoterapia o en combinación con otro tratamiento antiepiléptico:

- Tratamiento de las epilepsias generalizadas: crisis clónicas, tónicas, tónico-clónicas, ausencias, crisis mioclónicas, atónicas y síndrome de Lennox-Gastaut.
- Tratamiento de las epilepsias parciales: crisis parciales con o sin generalización secundaria.

En ciertos casos Valpakine® puede ser una opción apropiada para las mujeres con potencial de quedar embarazadas, bajo los requisitos de una elección informada, basada en una evaluación muy cuidadosa por el paciente juntamente con su médico de todos los elementos relevantes (ver advertencias y precauciones).

**En el niño:** En monoterapia o en combinación con otro tratamiento antiepiléptico:

- Tratamiento de las epilepsias generalizadas: crisis clónicas, tónicas, tónico-clónicas, ausencias, crisis mioclónicas, atónicas, síndrome de Lennox-Gastaut.
- Tratamiento de las epilepsias parciales: crisis parciales con o sin generalización secundaria.
- Prevención de las convulsiones recurrentes después de una o más convulsiones febriles, con los criterios de convulsiones febriles complejas, en ausencia de la eficacia de una profilaxis intermitente por benzodiazepinas.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

Antiepiléptico

El valproato ejerce sus efectos farmacológicos esencialmente a nivel del Sistema Nervioso Central.

Sus propiedades anticonvulsivantes se ejercen contra tipos muy variados de crisis convulsivas en el animal y de epilepsias en el hombre.

Los estudios experimentales y clínicos del valproato sugieren dos tipos de acción anticonvulsivante.

El primero es un efecto farmacológico directo en relación con las concentraciones de valproato en el plasma y en el cerebro.

El segundo es aparentemente indirecto y probablemente está en relación con metabolitos del valproato que persisten en el cerebro o con modificación de los neurotransmisores o con los efectos de membrana directos. La hipótesis más aceptada generalmente es la de ácido gamma-aminobutírico (GABA) cuya concentración aumenta después de la administración del valproato.

El valproato disminuye la duración de las fases intermedias del sueño con un aumento concomitante del sueño lento.

### **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 vida media 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  $\beta$ -oxidación.

Según la literatura publicada, en pacientes pediátricos menores de 10 años, el aclaramiento sistémico del 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. En niños de 2 a 10 años, el aclaramiento de valproato es un 50% mayor que en

los adultos. Por encima de los 10 años, los niños y adolescentes tienen depuraciones de valproato similares a las informadas en adultos.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### POSOLOGÍA

Posología promedio en 24 horas:

- Lactante y niño: 30mg/kg (de preferencia se utilizará la forma de jarabe o solución bebible o granulados de liberación prolongada).
- Adolescentes y adultos: 20 a 30 mg/kg (de preferencia se utilizará la forma de comprimidos recubiertos gastro-resistentes).
- Ancianos ( $\geq 65$  años): 15 a 20 mg/kg.

La prescripción se efectúa en mg (o eventualmente en mL).

El frasco de solución bebible está acompañado de una jeringa graduada para administración oral. Las líneas de la graduación indican de un lado, las dosis expresadas en mg (100 - 200 - 300 - 400 mg) y del otro lado, la equivalencia en mL (0,5 - 1 - 1,5 - 2 mL).

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

Valpakine® debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia. Valproato no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos son inefectivos o no son tolerados (ver Contraindicaciones, Advertencias y Embarazo). Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo con el Plan de Prevención de Embarazos (ver Advertencias). En las circunstancias excepcionales, cuando el valproato es la única opción de tratamiento durante el embarazo es preferible que Valpakine® sea prescrito como monoterapia, en la menor dosis efectiva y, de ser posible, en la forma farmacéutica de liberación prolongada. La dosis diaria de formulaciones de liberación no prolongada debe repartirse en al menos 2 dosis únicas durante el embarazo (ver Embarazo).

#### ***Productos que contienen estrógeno***

Valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Sin embargo, los productos que contienen estrógeno, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar la eliminación del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato.

### MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Se administra la solución bebible únicamente con la jeringa para administración oral (pistón malva) presente en la caja.

Se administra la dosis diaria de preferencia durante las comidas:

- en 2 tomas para el paciente de menos de 1 año
- en 3 tomas para el paciente de más de 1 año

La solución se puede tomar con medio vaso de agua azucarada o no, pero nunca con bebidas carbonatadas.

Inicio del tratamiento:

- Si se trata de un paciente que ya está en tratamiento y que recibe otros antiepilépticos, introducir progresivamente el valproato de sodio para alcanzar la dosis óptima en aproximadamente 2 semanas; luego reducir eventualmente los tratamientos asociados en función del control obtenido;
- Si se trata de un paciente que no recibe otros antiepilépticos, el aumento de la posología se efectúa de preferencia por escalones sucesivos cada 2 o 3 días, con el fin de alcanzar la posología óptima en aproximadamente una semana.
- En caso de necesidad, la asociación de otros antiepilépticos se debe realizar de manera progresiva (ver Interacciones).

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a Valpakine®
- Hepatitis aguda o crónica
- Antecedente familiar o del paciente de hepatitis severa, especialmente relacionada con medicamentos
- Antecedentes de hipersensibilidad al valproato de sodio o los componentes de la formulación
- Porfiria hepática
- Los pacientes con trastornos mitocondriales causados por mutaciones en el gen nuclear que codifica para la enzima mitocondrial polimerasa  $\gamma$  (POLG, por ejemplo, el síndrome Alpers-Huttenlocher) y en niños menores de 2 años con sospecha de tener un trastorno relacionado con la POLG. (Ver Advertencias).
- Pacientes con trastornos del ciclo de la urea (Ver Precauciones).
- Pacientes con deficiencia sistémica primaria de carnitina conocida con hipocarnitinemia no corregida (ver sección Advertencias/Precauciones Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia).

Valpakine® está contraindicado en el tratamiento de epilepsia en las siguientes situaciones:

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

**ADVERTENCIAS/PRECAUCIONES****Plan de Prevención de Embarazos**

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

Valpakine® está contraindicado en el tratamiento de epilepsia en las siguientes situaciones:

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

**Condiciones del Plan de Prevención de Embarazos:**

El prescriptor debe asegurar que

- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar al paciente en la discusión. Esto es para garantizar el compromiso del paciente y asegurar el entendimiento de las alternativas terapéuticas junto con los riesgos y las medidas necesarias para mitigar estos.
- La posibilidad de embarazo se debe valorar en todas las pacientes femeninas.
- 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 comprende la necesidad de realizar la prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- La paciente recibe consejo sobre anticoncepción y que el 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 este cuadro de Advertencias), sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato.
- La paciente comprende la necesidad de una revisión regular (al menos anualmente) del tratamiento por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia.
- La paciente comprende la necesidad urgente 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 comprende 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.

El farmacéutico u otro profesional de salud 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.

Niñas

- Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar un especialista cuando la niña en tratamiento con valproato tenga la menarquia.
- El prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres/cuidadores de las niñas que han tenido la menarquia, información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.
- Las pacientes que tuvieron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar la terapia con valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si valproato es el único tratamiento apropiado, se debe tratar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y debe discutir 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.

Prueba de Embarazo

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

### Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

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

### Planificación del embarazo

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

### En caso de embarazo

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

### **Materiales educativos**

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 proporcionado Materiales educativos 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, y cuando una mujer está planeando un embarazo o está embarazada.

### Uso en hombres con potencial reproductivo

Los datos de 2 países en un estudio observacional retrospectivo indica un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo (NDD, por sus siglas en inglés) en niños nacidos de hombres tratados con valproato en el momento de la concepción en comparación con los tratados con lamotrigina o levetiracetam. Actualmente se están analizando los datos del tercer país. Se necesitan más investigaciones sobre este riesgo potencial.

Como medida de precaución, el prescriptor debe informar a los pacientes masculinos de este riesgo potencial y considerar opciones terapéuticas alternativas con el paciente. (ver Embarazo).

### Daño hepático grave

#### - Condiciones de aparición:

Excepcionalmente se ha reportado daño hepático grave resultando algunas veces mortal. La experiencia indica que la mayoría de los pacientes en riesgo, especialmente en casos de tratamiento anticonvulsivante múltiple, son infantes y niños menores de 3 años con trastornos convulsivos graves, particularmente aquellos con lesión cerebral, retardo mental y/o enfermedad metabólica congénita, incluidos trastornos mitocondriales como como deficiencia de carnitina, trastornos del ciclo de la urea, mutaciones POLG (ver sección Advertencias/Precauciones) o degenerativa.

Después de la edad de 3 años, el riesgo se reduce significativamente y disminuye progresivamente con la edad.

En la mayoría de los casos, estos daños hepáticos ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento.

#### - Signos sugestivos:

Los síntomas clínicos son esenciales para el pronto diagnóstico. En particular, deben ser tomados en consideración las siguientes condiciones que pueden preceder a la ictericia, especialmente en pacientes con riesgo:

- Síntomas inespecíficos, habitualmente de aparición repentina, tales como astenia, anorexia, letargia, somnolencia, que en ocasiones se asocian con vómitos repetidos y dolor abdominal.
- En pacientes con epilepsia, recurrencia de convulsiones.

Los pacientes (o sus familiares en caso de niños), deben ser informados de notificar inmediatamente a un médico si ocurre cualquiera de estos signos.

Deben realizarse inmediatamente exámenes incluyendo examen clínico y evaluación biológica de las funciones hepáticas.

#### - Detección:

Las pruebas de función hepáticas deben ser realizadas antes de iniciar el tratamiento y luego periódicamente durante los 6 primeros meses de tratamiento especialmente en pacientes de riesgo. Entre los exámenes habituales, las más significativas son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas y especialmente el índice de protrombina. La confirmación de un índice de protrombina anormalmente bajo, particularmente en asociación con otras anomalías biológicas (reducción significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación, incremento del nivel de bilirrubina, elevación de las transaminasas) requiere la interrupción del tratamiento con Valpakine. Como medida de

precaución y en caso de que sean administrados concomitantemente, los salicilatos también deben ser descontinuados debido a que utilizan la misma vía metabólica.

***Pacientes con enfermedad mitocondrial confirmada o sospechosa.***

El Valproato puede desencadenar o agravar los signos clínicos de enfermedades mitocondriales ocasionadas por las mutaciones del ADN mitocondrial y del gen nuclear que codifica POLG. En particular, la tasa de muertes relacionadas con el hígado o con falla hepática aguda y que han sido asociadas al tratamiento con Valproato fue mayor en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios ocasionados por mutación del gen para la enzima mitocondrial polimerasa  $\gamma$  (POLG; ej.: Síndrome de Alpers- Huttenlocher). Los trastornos relacionados POLG se presumen en pacientes con antecedentes familiares o síntomas sugestivos de un trastorno relacionado con la POLG, que incluye y no se limita a: encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estado epiléptico en la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivomotora axonal, ataxia cerebelosa miopatía, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Se debe realizar la prueba de mutación POLG de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de estos trastornos (ver Contraindicaciones).

***Trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia:***

Cuando se sospeche de una deficiencia enzimática del ciclo de la urea, se debe realizar exámenes metabólicos antes del tratamiento debido al riesgo de hiperamonemia por valproato. (Ver Contraindicaciones y Advertencias/Precauciones Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia y daño hepático grave).

***Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia***

La administración de valproato puede desencadenar la aparición o el empeoramiento de la hipocarnitinemia que puede resultar en hiperamonemia (que puede conducir a encefalopatía hiperamonémica). Se han observado otros síntomas como toxicidad hepática, hipoglucemia hipocetósica, miopatía incluyendo cardiomiopatía, rhabdmiolisis, síndrome de Fanconi, principalmente en pacientes con factores de riesgo de hipocarnitinemia o hipocarnitinemia preexistente. El valproato puede disminuir los niveles de carnitina en la sangre y los tejidos y, por lo tanto, afectar el metabolismo mitocondrial, incluido el ciclo de la urea mitocondrial. Los pacientes con mayor riesgo de hipocarnitinemia sintomática cuando son tratados con valproato incluyen pacientes con trastornos metabólicos que incluyen trastornos mitocondriales relacionados con la carnitina (ver también Advertencias para *pacientes con enfermedad mitocondrial conocida o sospechada y trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia*), deterioro en la ingesta nutricional de carnitina, pacientes menores de 10 años, uso concomitante de medicamentos conjugados con pivalato o de otros antiepilépticos.

Se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato cualquier signo de hiperamonemia, como ataxia, alteración de la conciencia, vómitos para una mayor investigación. Se debe considerar la suplementación con carnitina cuando se observen síntomas de hipocarnitinemia.

Los pacientes con deficiencia sistémica primaria de carnitina conocida y corregida por

hipocarnitinemia deben ser tratados con valproato solo si los beneficios del tratamiento con valproato superan los riesgos en estos pacientes y no existe una alternativa terapéutica adecuada. En estos pacientes, se debe implementar un control estricto de la recurrencia de la hipocarnitinemia.

Los pacientes con deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo 2, deben ser advertidos del mayor riesgo de rabiomólisis cuando se toma valproato. En estos pacientes se debe considerar la suplementación con carnitina.

Ver también las secciones interacciones, reacciones adversas y sobredosis.

### ***Pancreatitis***

En muy raras ocasiones se ha reportado pancreatitis grave, que puede resultar mortal. Este es un riesgo que afecta especialmente a los niños pequeños pero este riesgo disminuye a medida que aumenta la edad. Las convulsiones graves, el deterioro neurológico o el tratamiento anticonvulsivo pueden ser factores de riesgo. La insuficiencia hepática asociada a la pancreatitis aumenta el riesgo de desenlace mortal. Los pacientes que presenten dolor abdominal agudo deben ser evaluados inmediatamente. En caso de pancreatitis, el valproato debe ser discontinuado.

### ***Productos que contienen estrógeno***

Valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Sin embargo, los productos que contienen estrógeno, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar la eliminación del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato.

### ***Pensamientos y comportamiento suicida***

Se ha reportado pensamientos y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también mostraron un pequeño incremento del riesgo de pensamientos y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este efecto.

Por lo tanto, se deben controlar los signos de pensamientos y comportamiento suicida en los pacientes, y se debe considerar un tratamiento adecuado. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de solicitar atención médica inmediata con la aparición de signos de pensamientos o comportamiento suicida.

### ***Agentes Carbapenémicos***

No se recomienda el uso concomitante de Valpakine® y agentes carbapenémicos.

### ***Agravamiento de las convulsiones***

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un agravamiento reversible de la frecuencia y de la

gravedad de las convulsiones (incluyendo el estado epiléptico), o la aparición de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, advertir a los pacientes que deben de consultar con su médico inmediatamente. (Ver Reacciones adversas).

- **Pruebas de función hepáticas:**

Las pruebas hepáticas deben ser realizadas antes del inicio del tratamiento (ver Contraindicaciones), y periódicamente durante los 6 primeros meses especialmente en pacientes en riesgo (ver Advertencias). Como con la mayoría de los medicamentos antiepilépticos, se puede observar un ligero incremento de las enzimas hepáticas, especialmente al inicio del tratamiento, que son transitorias y aisladas. Se recomienda en estos pacientes realizar investigaciones biológicas más amplias (incluyendo índice de protrombina), se puede considerar un ajuste de dosis cuando sea apropiado y se debe repetir las pruebas cuando sea necesario.

- **Pruebas hematológicas:**

Se recomienda realizar pruebas hematológicas (recuento de células sanguíneas, incluyendo recuento de plaquetas y tiempo de sangrado), antes de iniciar el tratamiento o antes de la cirugía, y en caso de hematomas o hemorragias espontáneas. (ver Reacciones adversas).

- **Pacientes con lupus eritematoso sistémico:**

Aunque se han observado trastornos inmunes sólo en casos excepcionales durante la administración de Valpakine®, debe sopesarse el beneficio potencial de Valpakine® frente al riesgo potencial en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

- **Aumento de peso:**

Se debe advertir a los pacientes del riesgo de la ganancia de peso al inicio del tratamiento y se debe adoptar estrategias adecuadas para minimizar este riesgo (ver Reacciones adversas).

- **Alcohol:**

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

- **Niños:**

La monoterapia es recomendada en niños menores de 3 años cuando se prescribe Valpakine®; pero el beneficio potencial de Valpakine® debe ser sopesado frente al riesgo de daño hepático o pancreatitis en tales pacientes antes del inicio del tratamiento (ver Advertencias).

Se debe evitar el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años debido a los riesgos de hepatotoxicidad.

- **Insuficiencia renal:**

Puede ser necesario disminuir la dosis. Como la vigilancia de las concentraciones plasmáticas puede ser engañosa, la dosis debe ser ajustada de acuerdo con la vigilancia clínica.

## INTERACCIONES

### Efectos del valproato en otros medicamentos

- **Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas**  
Valpakine® puede potenciar el efecto de estos medicamentos. Se recomienda monitoreo clínico ajustando la dosis cuando sea necesario.

- **Litio**

Valpakine® no tiene ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de litio.

- **Fenobarbital**

Valpakine® incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (debido a la inhibición del catabolismo hepático) y puede ocurrir sedación, particularmente en niños. Se recomienda monitoreo clínico especialmente durante los primeros 15 días del tratamiento con reducción inmediata de las dosis de fenobarbital en caso de sedación y determinación del nivel plasmático de fenobarbital cuando sea oportuno.

- **Primidona**

Valpakine® incrementa los niveles plasmáticos de primidona con la exacerbación de sus efectos adversos (como la sedación); estos signos cesan con el tratamiento a largo plazo. Se recomienda monitoreo clínico especialmente al inicio del tratamiento combinado ajustando la dosis cuando sea necesario.

- **Fenitoína**

Valpakine disminuye la concentración plasmática total de fenitoína. Valpakine® aumenta la concentración de la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosis (Valpakine® desplaza fenitoína de su sitio de unión en las proteínas plasmáticas y reduce el catabolismo hepático). Se recomienda monitoreo clínico especialmente cuando se miden los niveles plasmáticos de la fenitoína, la forma libre debe ser evaluada.

- **Carbamazepina**

Se ha reportado toxicidad clínica cuando valproato fue co-administrado con carbamazepina debido a que el valproato puede potenciar los efectos tóxicos de la carbamazepina. Se recomienda monitoreo clínico especialmente al inicio del tratamiento combinado ajustando la dosis cuando sea necesario.

- **Lamotrigina**

Valpakine® reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa la vida media de lamotrigina cerca del doble. Esta interacción puede conducir a un incremento en la toxicidad de lamotrigina en particular erupciones cutáneas serias. Por consiguiente, se recomienda el monitoreo clínico y la dosis debe ser ajustada (disminución de la dosis de lamotrigina) cuando sea necesario.

- **Zidovudina**

El valproato puede elevar la concentración plasmática de zidovudina conduciendo a un incremento de la toxicidad de zidovudina.

**- Felbamato**

El valproato puede disminuir el aclaramiento promedio del felbamato hasta en un 16%.

**- Olanzapina**

El ácido valproico puede disminuir la concentración plasmática de Olanzapina.

**- Rufinamida**

El ácido valproico puede llevar al incremento del nivel plasmático de Rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración del ácido valproico. Tener precaución, en particular, con los niños ya que el efecto es mayor en esta población.

**- Propofol**

El ácido valproico puede dar lugar a un aumento del nivel sanguíneo de propofol. Cuando se coadministra con valproato, se debe considerar una reducción de la dosis de propofol.

**-Nimodipina**

El tratamiento concomitante de nimodipina con ácido valproico puede aumentar la concentración plasmática de la nimodipina en 50%.

**Efectos de otros medicamentos sobre el valproato****-Antiepilépticos**

Los antiepilépticos con efecto inductor enzimático (incluyendo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) disminuyen las concentraciones séricas del ácido valproico. La dosis se debe ajustar de acuerdo con la respuesta clínica y a los niveles sanguíneos en caso de terapia combinada.

Por otro lado, la combinación de felbamato y valproato disminuye la depuración del ácido valproico entre un 22 a 50% y consecuentemente incrementa las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. Se debe vigilar la dosis de valproato.

Los niveles de metabolitos del ácido valproico pueden aumentar por el uso concomitante con Fenitoína o Fenobarbital. Los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser cuidadosamente controlados por signos y síntomas de hiperamonemia.

**-Mefloquina**

La mefloquina incrementa el metabolismo del ácido valproico y tiene un efecto convulsivante; por lo que pueden ocurrir convulsiones epilépticas en casos de tratamiento combinado.

**-Agentes altamente ligados a proteínas**

En caso del uso concomitante de valproato y agentes con fuerte unión a proteínas (ácido acetilsalicílico), los niveles séricos de ácido valproico libre pueden ser incrementados.

**-Anticoagulante del factor dependiente de la vitamina K**

Se debe realizar una estricta vigilancia del índice de protrombina en caso del uso concomitante de la anticoagulante del factor dependientes de la vitamina K.

**-Cimetidina o Eritromicina**

Los niveles séricos de ácido valproico pueden ser incrementados (como resultado de la reducción del metabolismo hepático) en caso del uso concomitante con cimetidina o eritromicina.

**-Agentes Carbapenem**

Carbapenem (panipenem, meropenem, imipenem): Disminuciones en los niveles sanguíneos de ácido valproico han sido reportados cuando este es coadministrado con agentes de carbapenem resultando en una disminución de 60 a 100% en los niveles de ácido valproico dentro de dos días, algunas veces asociado con convulsiones. Debido al rápido inicio y a la extensión de la disminución, la co-administración de agentes de carbapenem en pacientes estabilizados con ácido valproico debe ser evitada. Si el tratamiento con estos antibióticos no puede ser evitado se debe realizar monitoreo estricto de los niveles sanguíneos de Valpakine®.

**-Rifampicina**

La rifampicina puede disminuir los niveles sanguíneos de ácido valproico resultando en una ausencia del efecto terapéutico. Puede ser necesario ajustar la dosis de valproato cuando es administrado con rifampicina.

**-Inhibidores de proteasa**

Los inhibidores de proteasa como lopinavir y ritonavir disminuyen el nivel plasmático del valproato cuando se administran concomitantemente

**Colestiramina**

La colestiramina puede llevar a la disminución del nivel plasmático del valproato cuando se administran concomitantemente.

**Productos que contienen Estrógeno**

Los productos que contienen estrógeno, incluidos los contraceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar el aclaramiento del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato.

Generalmente, el valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de *agentes estroprogestagénicos* en mujeres que reciben anticoncepción hormonal.

**-Metamizol**

El metamizol puede disminuir los niveles séricos de valproato cuando es co-administrado, el cual puede resultar en una disminución potencial de la eficacia clínica de valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo) y considere monitorear los niveles séricos de valproato según corresponda.

**-Metotrexato**

Algunos informes de casos describen una disminución significativa en los niveles séricos de valproato después de la administración de metotrexato, con aparición de convulsiones. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo) y considerar monitorear los niveles séricos de valproato según corresponda.

**· Otras interacciones****-Topiramato y acetazolamida**

La administración concomitante de valproato y topiramato o acetazolamida ha sido asociada con encefalopatía y/o hiperamonemia. Los pacientes tratados con esos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de la encefalopatía hiperamonémica.

**Riesgo de daño hepático**

Se debe evitar el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años debido al riesgo de toxicidad hepática. (Ver Advertencias y precauciones "Daño hepático grave" y "niños").

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

En pacientes de todas las edades que reciben concomitantemente cannabidiol a dosis de 10 a 25 mg/kg y valproato, los ensayos clínicos han informado aumentos de ALT superiores a 3 veces el límite superior de lo normal en 19% de los pacientes. Se debe realizar una monitorización hepática adecuada cuando el valproato se usa concomitantemente con otros anticonvulsivos con hepatotoxicidad potencial, incluido el cannabidiol, y se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción en caso de anomalías significativas de los parámetros hepáticos

**Medicamentos conjugados con pivalato**

La administración concomitante de valproato y medicamentos conjugados con pivalato que disminuyen los niveles de carnitina (como cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam y pivampicillin) pueden desencadenar la aparición de hipocarnitinemia (ver sección Advertencias y precauciones Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia). No se recomienda la administración concomitante de estos medicamentos con valproato. Los pacientes en los que no se puede evitar la coadministración deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de hipocarnitinemia.

**• Quetiapina**

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

**EMBARAZO**

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

El 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 Contraindicaciones y Advertencias).

Teratogenicidad y efectos en el desarrollo de la exposición femenina y masculina.

Riesgo de exposición durante el embarazo relacionado con el valproato

**Se demostró que el valproato atraviesa la barrera placentaria tanto en especies animales como en humanos.**

Riesgo de exposición relacionado al valproato durante el embarazo.

En mujeres, tanto la monoterapia como la politerapia con valproato, incluidos otros antiepilépticos, son frecuentemente asociadas con resultados anormales del embarazo. Los datos disponibles muestran un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes y trastornos del neurodesarrollo tanto en la monoterapia como en la politerapia con valproato en comparación con la población no expuesta al valproato.

**En animales:** Se han demostrado efectos teratogénicos en los ratones, ratas y conejos.

Riesgo para los hijos de padres tratados con valproato

Los datos de 2 países en un estudio observacional retrospectivo sobre historias clínicas electrónicas en 3 países nórdicos europeos indican una tendencia de un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo (NDD) en niños (de 0 a 11 años) nacidos de hombres tratados con valproato en el momento de la concepción en comparación con los tratados con lamotrigina o levetiracetam. Actualmente se están analizando los datos del tercer país.

Se necesitan más investigaciones sobre este riesgo potencial.

Este riesgo potencial, de la necesidad de métodos anticonceptivos eficaces y la posibilidad de opciones terapéuticas alternativas deben discutirse con los pacientes varones en edad fértil (ver Advertencias).

**Malformaciones congénitas por exposición intrauterina**

Un metanálisis (incluyendo registros y estudios de cohortes) mostró que alrededor del 11% de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con valproato durante el embarazo tenían malformaciones congénitas importantes. Esto es mayor que el riesgo de malformaciones importantes en la población general (alrededor del 2-3%). El riesgo de malformaciones congénitas importantes en los niños después de la exposición in útero a la politerapia antiepiléptica, incluido el valproato, es mayor que el de la politerapia con fármacos antiepilépticos que no incluyen el valproato. Este riesgo depende de la dosis en la monoterapia con valproato, y los datos disponibles sugieren que depende de la dosis en la politerapia con valproato. Sin embargo, no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.

La información disponible muestra una mayor incidencia de malformaciones menores o mayores. Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural,

dismorfismo facial, labio leporino, craneostenosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a varios sistemas corporales.

La exposición en el útero al valproato también puede causar pérdida / deterioro de la audición debido a malformaciones del oído y / o nariz (efecto secundario) y / o toxicidad directa en la función auditiva. Los casos describen sordera tanto unilateral como bilateral o discapacidad auditiva. No se reportaron resultados para todos los casos. Cuando los resultados fueron reportados, la mayoría de los casos no se habían resuelto. Se recomienda el monitoreo de signos y síntomas de ototoxicidad.

La exposición intrauterina al valproato puede provocar malformaciones oculares (incluidos colobomas, microftalmos). Estos han sido reportados junto con otras malformaciones congénitas. Estas malformaciones oculares pueden afectar la visión.

### **Trastornos del desarrollo neurológico o trastornos del neurodesarrollo por exposición intrauterina**

Los datos han demostrado que la exposición al Valproato en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (incluido el del autismo) parece depender de la dosis cuando se usa valproato en monoterapia, pero no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no existe riesgo sobre la base de los datos disponibles.

Cuando el valproato se administra en politerapia con otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo, los riesgos de trastornos del neurodesarrollo en la descendencia también aumentaron significativamente en comparación con los de los niños de la población general o nacidos de madres epilépticas no tratadas. El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad del riesgo durante todo el embarazo.

Los estudios en niños de preescolar que fueron expuestos al Valproato en el útero muestran que hasta el 30-40% experimentan retraso en su desarrollo temprano como hablar y después caminar, bajas capacidades intelectuales, pocas habilidades del lenguaje (conversación y comprensión) y problemas de memoria.

El cociente intelectual en niños de edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición al valproato en el útero, fue en promedio 7-10 puntos más bajo que el de los niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir el papel de los factores de confusión, hay evidencia de niños expuestos al valproato para los que el riesgo de disfunción intelectual puede ser independiente del cociente intelectual de la madre.

Los datos son limitados en los resultados a largo plazo.

Los datos disponibles de un estudio realizado utilizando registros en Dinamarca mostró que los niños expuestos a Valproato en el útero incrementaron su riesgo de presentar desorden del espectro autista (aproximadamente 3 veces) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces) comparado con la población del estudio que no fue expuesta. Los datos disponibles de un estudio realizado utilizando registros en Dinamarca mostró

que los niños expuestos al valproato en el útero incrementaron aproximadamente 1.5 veces el riesgo de desarrollar déficit de atención/desorden de hiperactividad (ADHD por sus siglas en inglés) comparado con la población del estudio que no fue expuesta.

### **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 Advertencias). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

### **Mujeres embarazadas**

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

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

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

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

Todas las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser referidos a un especialista con experiencia en teratología/medicina prenatal para la evaluación y asesoramiento del embarazo expuesto (ver Embarazo). 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 (5mg al día) 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 Estrógeno**

El valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Sin embargo, los productos que contienen estrógeno, incluidos los contraceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar el aclaramiento del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta

clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato. (Ver Interacciones).

#### **- Riesgos en el neonato**

Se ha reportado casos excepcionales de síndrome hemorrágico en neonatos cuyas madres han tomado valproato de sodio durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación. También se ha reportado afibrinogenemia y puede ser mortal. Sin embargo, este síndrome debe distinguirse de la disminución de los factores de vitamina K inducida por fenobarbital e inductores enzimáticos.

Por lo tanto, en los neonatos se debe evaluar el recuento de plaquetas, el nivel plasmático de fibrinógeno, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.

Se han reportado casos de hipoglucemia en neonatos de madres que tomaron valproato durante el tercer trimestre del embarazo.

Se han reportado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo.

Puede aparecer un síndrome de abstinencia (como, en particular, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperquinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre del embarazo.

#### **FERTILIDAD**

En mujeres que utilizan valproato se ha reportado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona (Ver Reacciones adversas). La administración de valproato también puede afectar la fertilidad en hombres (Ver Reacciones adversas).

En pocos casos en los cuales el valproato fue cambiado / discontinuado o se redujo la dosis diaria, la disminución de la potencia en la fertilidad masculina fue reportado como reversible en la mayoría de los casos, pero no en todos, y las concepciones exitosas también se han observado.

#### **LACTANCIA**

La excreción del valproato en la leche materna es escasa, con una concentración del 1% al 10% de los niveles séricos maternos. Se puede considerar la lactancia materna con base en la literatura y la experiencia clínica, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de Valpakine® y especialmente los trastornos hematológicos (ver Reacciones adversas).

**CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA**

El paciente debe ser advertido del riesgo de somnolencia especialmente en casos de politerapia anticonvulsivante o asociación con benzodiazepinas (ver Interacciones).

**REACCIONES ADVERSAS**

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS, si es aplicable: Muy frecuente  $\geq 10\%$ ; Frecuente  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; Poco Frecuente  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ; Rara  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; Muy rara  $< 0,01\%$ ; No conocida (frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

**Trastornos congénitos, familiares y genéticos (ver Embarazo)****Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

- *Frecuente*: anemia, trombocitopenia (ver Precauciones).
- *Poco frecuente*: pancitopenia, leucopenia.
- *Rara*: deterioro de la médula ósea, incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.

**Investigaciones**

- *Rara*: disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas anormales de coagulación (tales como prolongación del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina activado parcial prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR prolongado), (vea las secciones de Precauciones y Embarazo), deficiencia de biotina/ deficiencia de biotinidasa.

**Trastornos del sistema nervioso**

- *Muy frecuente*: temblor
- *Frecuente*: trastorno extrapiramidal, estupor, somnolencia, convulsiones\*, pérdida de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, vértigo (en el caso de inyección intravenosa el vértigo puede ocurrir en el intervalo de unos cuantos minutos; y por lo general se resuelve espontáneamente en pocos minutos).
- *Poco frecuente*: coma\*, encefalopatía\*, letargo\* (ver abajo), parkinsonismo reversible, ataxia, parestesias, agravamiento de convulsiones (ver Advertencias).
- *Rara*: demencia reversible asociada con atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo.

\*Estupor y letargia que a veces induce a coma transitorio/encefalopatía, fueron aislados o asociados a un incremento de la ocurrencia de convulsiones durante el tratamiento, y disminuyen con la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. La mayoría de estos casos se presentaron durante la terapia combinada (en particular, con fenobarbital o topiramato) o después de un aumento repentino de las dosis de valproato.

**Trastornos oculares**

- *No conocido*: *diplopía (visión doble)*

**Trastornos del oído y laberinto**

- *Frecuente*: pérdida de la audición.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales**

- *Poco frecuente*: derrame pleural.

**Trastornos gastrointestinales**

- *Muy Frecuente*: náuseas.
- *Frecuente*: vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor abdominal superior, diarrea ocurren con frecuencia en algunos pacientes al inicio el tratamiento, pero generalmente desaparecen después de unos días sin interrumpir el tratamiento.
- *Poco frecuente*: pancreatitis, algunas veces mortal (ver Precauciones).

**Trastornos renales y urinarios**

- *Frecuente*: incontinencia urinaria
- *Poco frecuente*: falla renal.
- *Rara*: enuresis, nefritis tubulointerstitial, síndrome de Fanconi reversible pero el modo de acción aún no está claro.

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

- *Frecuente*: hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionada a la dosis, trastornos de la uña y del blanco de la uña.
- *Poco frecuente*: angioedema, erupción, trastornos del cabello (tales como textura anormal, cambios de color, crecimiento anormal del cabello).
- *Rara*: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupción por medicamento con el síndrome de eosinofilia y síntomas sistémicos.

**Trastornos músculo esqueléticos y tejidos conectivos**

- *Poco frecuente*: disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con terapia prolongada con Valpakine®. El mecanismo por el cual Valpakine® afecta el metabolismo óseo no ha sido identificado.
- *Rara*: lupus eritematoso sistémico, rabdomiólisis (ver Precauciones).

**Trastornos endocrinos**

- *Poco frecuente*: síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética, hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acné, alopecia de patrón masculino, y / o aumento de andrógenos).
- *Rara*: hipotiroidismo.

**Trastornos del metabolismo y nutrición**

- *Frecuente*: hiponatremia, Incremento de peso\*.

\*Control cuidadoso por incremento de peso ya que es un factor para el síndrome ovárico poliquístico (ver Precauciones).

- *Rara*: hiperamonemia\*, obesidad.

\* Casos aislados y moderados de hiperamonemia sin cambios en la función hepática pueden ocurrir y no deben causar la discontinuación del tratamiento. Hiperamonemia

asociada con síntomas neurológicos han sido también reportados. En tales casos, investigaciones adicionales deben ser consideradas (ver Precauciones Trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia y pacientes con riesgo de hipocarnitinemia). Frecuencia no conocida: hipocarnitinemia (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

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

- *Rara*: Síndrome mielodisplásico.

**Trastornos vasculares**

- *Frecuente*: hemorragia (ver Precauciones y Embarazo).
- *Poco frecuente*: vasculitis.

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración**

- *Poco frecuente*: hipotermia, edema periférico no grave.

**Trastornos hepatobiliares**

- *Frecuente*: daño hepático (ver Contraindicaciones).

**Trastornos del sistema reproductivo y del seno**

- *Frecuente*: dismenorrea.
- *Poco frecuente*: amenorrea.
- *Raros*: Infertilidad masculina, ovarios poliquísticos.

**Trastornos psiquiátricos**

- *Frecuente*: estados confusionales, alucinaciones, agresión\*, agitación\*, problemas de atención\*.
- *Rara*: comportamiento anormal\*, hiperactividad psicomotora\*, problemas de aprendizaje\*.

\* Estos efectos adversos son observados principalmente en la población pediátrica.

**Población pediátrica:**

El perfil de seguridad de valproato en la población pediátrica es comparable al de los adultos, pero algunas reacciones adversas son más graves o se observan principalmente en la población pediátrica. Hay un riesgo particular de daño hepático severo en bebés y niños pequeños especialmente en niños menores de 3 años. Los niños pequeños presentan en particular riesgo de pancreatitis. Estos riesgos disminuyen con la edad. Trastornos psiquiátricos tales como agresión, agitación, alteración de la atención, comportamiento anormal, trastornos psicomotores, hiperactividad y trastorno del aprendizaje se observan principalmente en la población pediátrica.

**SOBREDOSIS****Signos y síntomas**

Los signos de sobredosis masiva aguda generalmente incluyen coma, con hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis y deterioro de la función respiratoria, acidosis metabólica, hipotensión y colapso/shock circulatorio.

Las muertes han ocurrido como consecuencia de una sobredosis masiva, no obstante, por lo general el resultado es favorable.

Se han reportado convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados y casos de hipertensión intracraneana asociada a edema cerebral.

El contenido de sodio en las formulaciones de valproato puede conducir a hipernatremia en caso de sobredosis.

### **Tratamiento**

El manejo hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático: se puede usar lavado gástrico hasta 10 a 12 horas después de la ingestión, vigilancia cardio-respiratoria.

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

En algunos casos aislados se ha utilizado con éxito naloxona.

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

**INTERFERENCIAS CON PRUEBAS DE LABORATORIO:** Dado que el valproato se excreta principalmente a través de los riñones parcialmente en forma de cuerpos cetónicos, la prueba de excreción de cuerpos cetónicos puede dar un falso positivo en pacientes diabéticos.

## **DATOS DE SEGURIDAD NO CLÍNICOS**

### **TOXICIDAD REPRODUCTIVA Y DEL DESARROLLO**

Se han demostrado efectos teratogénicos (malformaciones de sistemas de múltiples órganos) en ratones, ratas, y conejos.

En la literatura publicada, se han notificado anomalías de comportamiento en la primera generación de descendientes de ratones y ratas después de la exposición en el útero a dosis / exposiciones clínicamente relevantes de valproato. En ratones, también se han observado cambios de comportamiento en las generaciones 2 y 3, aunque menos pronunciadas en la 3ra generación, después de una exposición aguda en el útero de la primera generación. La relevancia de estos hallazgos para los humanos es desconocida.

### **Deterioro de la fertilidad**

En estudios de toxicidad sub-crónica/crónica, se notificaron anomalías testiculares de degeneración/atrofia o espermatogénesis y una disminución en el peso de los testículos en ratas adultas y perros después de la administración oral a partir de dosis de 400 mg/kg/día y 150 mg/kg/día, respectivamente con NOAEL (Nivel de evento adverso no observable) asociados para hallazgos testiculares de 270 mg/kg/día en ratas adultas y 90 mg/kg/día en perros adultos.

En un estudio de fertilidad en ratas, valproato a dosis de hasta 350 mg/kg/día no alteró el rendimiento reproductivo masculino.

En ratas juveniles, sólo se observó una disminución en el peso de los testículos a dosis superiores a la dosis máxima tolerada (de 240 mg/kg/día por vía intraperitoneal o intravenosa) y sin cambios histopatológicos asociados. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores masculinos en dosis toleradas (hasta 90 mg/kg/día). Se desconoce la relevancia de los hallazgos testiculares para la población pediátrica.

**MODO DE EMPLEO, INSTRUCCIONES PARA LA MANIPULACIÓN**

Para abrir el frasco, se debe presionar y girar el tapón seguridad-niños. El frasco debe ser cerrado después de cada utilización.

**FORMAS Y PRESENTACIONES**

Solución bebible de 200 mg/mL (incolora):

Frasco de 40 mL (color pardo) con jeringa dosificadora.

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura no mayor a 30°C

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**FABRICANTE:**

Sanofi İlaç Sanayi ve Ticaret Anonim Sirketi. Küçükkaristiran Mahallesi Merkez Sokak No : 223/A39780 Büyükkaristiran, Lüleburgaz, Kırklareli Turquia.

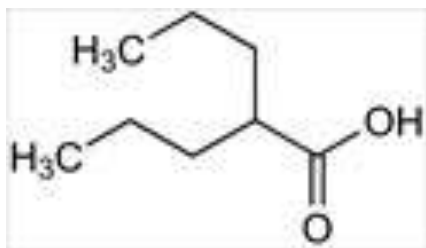
Imp./Dist. por:

**Bolivia:** Quimiza Ltda –. Venta bajo receta médica.

**sanofi-aventis del Ecuador S.A.**, Quito-Ecuador. Venta con receta médica.

**sanofi-aventis de Guatemala S.A.**

**Titular para República Dominicana:** Sanofi-Aventis de la República Dominicana S.A.

**ESTRUCTURA****NOMBRE QUÍMICO**

2-propilpentanoato de sodio

**Referencias:**

CCDS V29 LRC 20 agosto 2020

CCDS V30 LRC 10 diciembre 2020

CCDS V31 LRC 14 enero 2021

CCDS V32 LRC 18 marzo 2021

CCDS V33 LRC 22 Julio 2021

CCDS V34 LRC 02 octubre 2021

Sanofi, CCDS V35 LRC 17 marzo 2022

Sanofi, CCDS V36 LRC 15 diciembre 2022

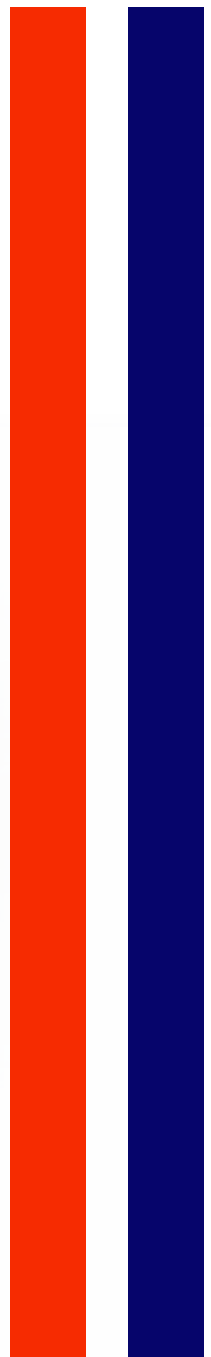
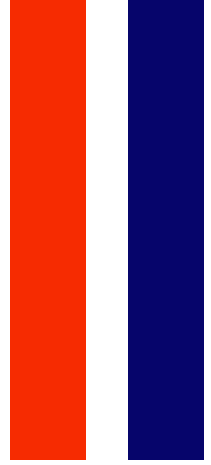
Sanofi, CCDS V37 LRC 06 julio 2023

**Revisión Local:**

18/07/2023

# Valpakine<sup>®</sup>

Rep. Dominicana-Honduras-El Salvador-Bolivia Ecuador-Perú  
**solución oral 200 mg**



**VALPAKINE® 200 mg/ mL**

Valproato de sodio  
Solución Oral  
Vía Oral

**COMPOSICIÓN**

Cada 100 mL de solución oral contiene:

Valproato de sodio... 20 g  
Excipientes:  
Urea.....0,5 g  
Hidróxido de sodio Solución 30%.....c.s.p. pH 8,7  
Agua purificada..... c.s.p. 100 mL

Cada 1 mL de solución oral contiene:

Valproato de sodio... 200 mg  
Excipientes c.s.p..... 1 mL

**CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA**

Antiepiléptico. Código ATC: N03AG01

**INDICACIONES**

**En el adulto:** En monoterapia o en combinación con otro tratamiento antiepiléptico:

- Tratamiento de las epilepsias generalizadas: crisis clónicas, tónicas, tónico-clónicas, ausencias, crisis mioclónicas, atónicas y síndrome de Lennox-Gastaut.
- Tratamiento de las epilepsias parciales: crisis parciales con o sin generalización secundaria.

En ciertos casos Valpakine® puede ser una opción apropiada para las mujeres con potencial de quedar embarazadas, bajo los requisitos de una elección informada, basada en una evaluación muy cuidadosa, por el paciente juntamente con su médico de todos los elementos relevantes (ver advertencias y precauciones).

**En el niño:** En monoterapia o en combinación con otro tratamiento antiepiléptico:

- Tratamiento de las epilepsias generalizadas: crisis clónicas, tónicas, tónico-clónicas, ausencias, crisis mioclónicas, atónicas, síndrome de Lennox-Gastaut.
- Tratamiento de las epilepsias parciales: crisis parciales con o sin generalización secundaria.
- Prevención de las convulsiones recurrentes después de una o más convulsiones febriles, con los criterios de convulsiones febriles complejas, en ausencia de la eficacia de una profilaxis intermitente por benzodiazepinas.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

Antiepiléptico

El valproato ejerce sus efectos farmacológicos esencialmente a nivel del Sistema Nervioso Central.

Sus propiedades anticonvulsivantes se ejercen contra tipos muy variados de crisis convulsivas en el animal y de epilepsias en el hombre.

Los estudios experimentales y clínicos del valproato sugieren dos tipos de acción

anticonvulsivante.

El primero es un efecto farmacológico directo en relación con las concentraciones de valproato en el plasma y en el cerebro.

El segundo es aparentemente indirecto y probablemente está en relación con metabolitos del valproato que persisten en el cerebro o con modificación de los neurotransmisores o con los efectos de membrana directos. La hipótesis más aceptada generalmente es la de ácido gamma-aminobutírico (GABA) cuya concentración aumenta después de la administración del valproato.

El valproato disminuye la duración de las fases intermedias del sueño con un aumento concomitante del sueño lento.

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La biodisponibilidad del valproato de sodio 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 de sodio difunde a través de la placenta. Cuando se administra a madres lactantes, el valproato de sodio 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 de sodio 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 vida media es de 8 a 20 horas aproximadamente. Habitualmente es más corta en los niños.

El valproato de sodio se excreta principalmente en la orina tras su metabolización a través de glucuronoconjugación y  $\beta$ -oxidación.

Según la literatura publicada, en pacientes pediátricos menores de 10 años, el aclaramiento sistémico del 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. En niños de 2 a 10 años, el aclaramiento de valproato es un 50% mayor que en los adultos. Por encima de los 10 años, los niños y adolescentes tienen depuraciones de valproato similares a las reportadas en adultos.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### POSOLOGÍA

Posología promedio en 24 horas:

- Lactante y niño: 30mg/kg (de preferencia se utilizará la forma de jarabe o solución oral o granulados de liberación prolongada).
- Adolescentes y adultos: 20 a 30 mg/kg (de preferencia se utilizará la forma de comprimidos recubiertos gastroresistentes).
- Ancianos ( $\geq 65$  años): 15 a 20 mg/kg.

La prescripción se efectúa en mg (o eventualmente en mL).

El frasco de solución oral está acompañado de una jeringa graduada para administración oral. Las líneas de la graduación indican de un lado, las dosis expresadas en mg (100 - 200 - 300 - 400 mg) y del otro lado, la equivalencia en mL (0,5 - 1 - 1,5 - 2 mL).

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

Valpakine® debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia. Valproato no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos son inefectivos o no son tolerados (ver Contraindicaciones, Advertencias y Embarazo). Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo con Plan de Prevención de Embarazos (ver Advertencias). En las circunstancias excepcionales, cuando el valproato es la única opción de tratamiento durante el embarazo en mujeres es preferible que Valpakine® sea prescrito como monoterapia y en la menor dosis efectiva, y si es posible en la forma farmacéutica de liberación prolongada. La dosis diaria de formulaciones de liberación no prolongada debe repartirse en al menos en 2 dosis únicas, durante el embarazo (ver Embarazo).

### ***Productos que contienen estrógeno***

Valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Sin embargo, los productos que contienen estrógeno, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar la eliminación del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato.

### **MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.

Se administra la solución oral únicamente con la jeringa para administración oral (pistón malva) presente en la caja.

Se administra la dosis diaria de preferencia durante las comidas:

- en 2 tomas para el paciente de menos de 1 año
- en 3 tomas para el paciente de más de 1 año

La solución se puede tomar con medio vaso de agua azucarada o no, pero nunca con bebidas carbonatadas.

Inicio del tratamiento:

- Si se trata de un enfermo que ya está en tratamiento y que recibe otros antiepilépticos, introducir progresivamente el valproato de sodio para alcanzar la dosis óptima en

aproximadamente 2 semanas; luego reducir eventualmente los tratamientos asociados en función del control obtenido;

- Si se trata de un enfermo que no recibe otros antiepilépticos, el aumento de la posología se efectúa de preferencia por escalones sucesivos cada 2 o 3 días, con el fin de alcanzar la posología óptima en aproximadamente una semana.
- En caso de necesidad, la asociación de otros antiepilépticos se debe realizar de manera progresiva (ver Interacciones).

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a Valpakine®
- Hepatitis aguda o crónica
- Antecedente familiar o del paciente de hepatitis severa, especialmente relacionada con medicamentos
- Antecedentes de hipersensibilidad al valproato de sodio o los componentes de la formulación
- Porfiria hepática
- Los pacientes con trastornos mitocondriales causados por mutaciones en el gen nuclear que codifica para la enzima mitocondrial polimerasa  $\gamma$  (POLG, por ejemplo, el síndrome Alpers-Huttenlocher) y en niños menores de 2 años con sospecha de tener un trastorno relacionado con la POLG. (Ver Advertencias).
- Pacientes con trastornos del ciclo de la urea (Ver Precauciones).
- No debe tomar Valpakine® para el tratamiento de la epilepsia si está embarazada, a menos que su médico haya determinado que no existe ningún otro tratamiento alternativo para usted.
- No debe tomar Valpakine® para el tratamiento de epilepsia, si es mujer con capacidad de gestación, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con Valpakine®. No deje de tomar Valpakine® o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará más (ver más abajo en “Embarazo – Advertencia importante para las mujeres”).
- Pacientes con deficiencia sistémica primaria de carnitina conocida con hipocarnitinemia no corregida (ver sección Advertencias/Precauciones Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia).

**ADVERTENCIAS****ADVERTENCIA**

Valpakine®, valproato de sodio, puede dañar seriamente al feto cuando se toma durante el embarazo. Si es mujer con capacidad de gestación, debe usar un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción), sin interrupciones durante todo el tratamiento con Valpakine®. Su médico debe discutir con usted el método anticonceptivo más adecuado para usted.

Programa una cita urgente con su médico si desea quedarse embarazada o si piensa que está embarazada.

No deje de tomar Valpakine® a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar.

**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 Embarazo).

No deje de tomar Valpakine® o interrumpir su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará más.

- No debe utilizar Valpakine® para el tratamiento de la epilepsia si está embarazada, a menos que su médico haya determinado que no existe ningún otro tratamiento alternativo para usted.
- No debe tomar Valpakine® para el tratamiento de epilepsia, si es mujer con capacidad de gestación, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con Valpakine®.

**Condiciones del Plan de Prevención de Embarazos:**

El prescriptor debe asegurar que:

- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar al paciente en la discusión. Esto es para garantizar el compromiso del paciente y asegurar el entendimiento de las alternativas terapéuticas junto con los riesgos y las medidas necesarias para mitigar estos.
- La posibilidad de embarazo se debe valorar en todas las pacientes.
- La paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.
- La paciente comprende la necesidad de realizar la prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- La paciente recibe consejo sobre anticoncepción y que el 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 este cuadro)

- de Advertencias), sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato.
- La paciente comprende la necesidad de una revisión regular (al menos anualmente) del tratamiento por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia.
  - La paciente comprende la necesidad urgente 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 comprende 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.

#### El farmacéutico u otro profesional de salud 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.

#### Niñas

- Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar un especialista cuando la niña en tratamiento con valproato tenga la menarquia.
- El prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres/cuidadores de las niñas que han tenido la menarquia, información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.
- Las pacientes que tuvieron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar la terapia con valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si valproato es el único tratamiento apropiado, se debe tratar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y debe discutir 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.

#### Prueba de Embarazo

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

#### Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

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

#### Planificación del embarazo

Si está planeando tener un bebé, primero programe una cita con su médico.

No deje de tomar Valpakine® o su método anticonceptivo, antes de haber hablado con su médico. Su médico le aconsejará.

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con valproato tienen riesgos importantes de defectos de nacimiento y problemas de desarrollo que pueden ser gravemente debilitantes. Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, para que las opciones de tratamiento alternativo se puedan evaluar desde el principio. Su especialista puede realizar varias acciones para que su embarazo se desarrolle de la mejor manera posible y los riesgos para usted y el feto se reduzcan tanto como sea posible.

Su especialista puede decidir que cambie la dosis de Valpakine® que cambie a otro medicamento, o que deje su tratamiento con Valpakine® mucho tiempo antes de quedarse embarazada para asegurarse que su enfermedad está estable.

#### En caso de embarazo

No deje de tomar Valpakine® a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar. Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada. Su médico le aconsejará y le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia. Usted y su pareja deben recibir asesoramiento y apoyo en relación al embarazo expuesto al valproato.

#### Materiales educativos

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 proporcionado

Materiales educativos 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, y cuando una mujer está planeando un embarazo o está embarazada.

### ***Daño hepático grave***

#### - Condiciones de aparición:

Excepcionalmente se ha reportado daño hepático grave resultando algunas veces mortal. La experiencia indica que la mayoría de los pacientes en riesgo, especialmente en casos de tratamiento anticonvulsivante múltiple, son infantes y niños menores de 3 años con trastornos convulsivos graves, particularmente aquellos con lesión cerebral, retardo mental y/o enfermedad metabólica congénita, incluidos trastornos mitocondriales como como deficiencia de carnitina, trastornos del ciclo de la urea, mutaciones POLG (ver sección Advertencias/Precauciones) o degenerativa.

Después de la edad de 3 años, el riesgo se reduce significativamente y disminuye progresivamente con la edad.

En la mayoría de los casos, estos daños hepáticos ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento.

#### - Signos sugestivos:

Los síntomas clínicos son esenciales para el pronto diagnóstico. En particular, deben ser tomados en consideración las siguientes condiciones que pueden preceder a la ictericia, especialmente en pacientes con riesgo:

- Síntomas inespecíficos, habitualmente de aparición repentina, tales como astenia, anorexia, letargia, somnolencia, que en ocasiones se asocian con vómitos repetidos y dolor abdominal.
- En pacientes con epilepsia, recurrencia de convulsiones.

Los pacientes (o sus familiares en caso de niños), deben ser informados de notificar inmediatamente a un médico si ocurre cualquiera de estos signos.

Deben realizarse inmediatamente exámenes incluyendo examen clínico y evaluación biológica de las funciones hepáticas.

#### - Detección:

Las pruebas de función hepáticas deben ser realizadas antes de iniciar el tratamiento y luego periódicamente durante los 6 primeros meses de tratamiento. Entre los exámenes habituales, las más significativas son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas y especialmente el índice de protrombina. La confirmación de un índice de protrombina anormalmente bajo, particularmente en asociación con otras anomalías biológicas (reducción significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación, incremento del nivel de bilirrubina, elevación de las transaminasas) requiere la interrupción del tratamiento con Valpakine®. Como medida de precaución y en caso de que sean administrados concomitantemente, los salicilatos también deben ser descontinuados debido a que utilizan la misma vía metabólica.

### ***Pacientes con enfermedad mitocondrial confirmada o sospechosa.***

El valproato puede desencadenar o agravar los signos clínicos de enfermedades mitocondriales ocasionadas por las mutaciones del ADN mitocondrial y del gen nuclear que codifica POLG. En particular, la tasa de muertes relacionadas con el hígado o con falla hepática aguda y que han sido asociadas al tratamiento con Valproato fue mayor en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios ocasionados por mutación del gen para la enzima mitocondrial polimerasa  $\gamma$  (POLG; ej.: Síndrome de Alpers- Huttenlocher). Los trastornos relacionados con la POLG se presumen en pacientes con antecedentes familiares o síntomas sugestivos de un trastorno relacionado con la POLG, que incluye y no se limita a: encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estado epiléptico en la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivomotora axonal, ataxia cerebelosa miopatía, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Se debe realizar la prueba de mutación POLG de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de estos trastornos (ver Contraindicaciones).

**Trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia:**

Cuando se sospeche de una deficiencia enzimática del ciclo de la urea, se debe realizar exámenes metabólicos antes del tratamiento debido al riesgo de hiperamonemia por valproato. (Ver Contraindicaciones).

***Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia***

La administración de valproato puede desencadenar la aparición o el empeoramiento de la hipocarnitinemia que puede resultar en hiperamonemia (que puede conducir a encefalopatía hiperamonémica). Se han observado otros síntomas como toxicidad hepática, hipoglucemia hipocetósica, miopatía incluyendo cardiomiopatía, rabdomiolisis, síndrome de Fanconi, principalmente en pacientes con factores de riesgo de hipocarnitinemia o hipocarnitinemia preexistente. El valproato puede disminuir los niveles de carnitina en la sangre y los tejidos y, por lo tanto, afectar el metabolismo mitocondrial, incluido el ciclo de la urea mitocondrial. Los pacientes con mayor riesgo de hipocarnitinemia sintomática cuando son tratados con valproato incluyen pacientes con trastornos metabólicos que incluyen trastornos mitocondriales relacionados con la carnitina (ver también Advertencias para *pacientes con enfermedad mitocondrial conocida o sospechada y trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia*), deterioro en la ingesta nutricional de carnitina, pacientes menores de 10 años, uso concomitante de medicamentos conjugados con pivalato o de otros antiepilépticos.

Se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato cualquier signo de hiperamonemia, como ataxia, alteración de la conciencia, vómitos para una mayor investigación. Se debe considerar la suplementación con carnitina cuando se observen síntomas de hipocarnitinemia.

Los pacientes con deficiencia sistémica primaria de carnitina conocida y corregida por hipocarnitinemia deben ser tratados con valproato solo si los beneficios del tratamiento con valproato superan los riesgos en estos pacientes y no existe una alternativa terapéutica adecuada. En estos pacientes, se debe implementar un control estricto de la recurrencia de la hipocarnitinemia.

Los pacientes con deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa tipo 2, deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiólisis cuando se toma valproato.

Ver también las secciones interacciones, reacciones adversas y sobredosis.

### ***Pancreatitis***

En muy raras ocasiones se ha reportado pancreatitis grave, que puede resultar mortal. Este es un riesgo que afecta especialmente a los niños pequeños pero este riesgo disminuye a medida que aumenta la edad. Las convulsiones graves, el deterioro neurológico o el tratamiento anticonvulsivo pueden ser factores de riesgo. La insuficiencia hepática asociada a la pancreatitis aumenta el riesgo de desenlace mortal.

Los pacientes que presenten dolor abdominal agudo deben ser evaluados inmediatamente. En caso de pancreatitis, el valproato debe ser discontinuado.

### ***Productos que contienen estrógeno***

Valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Sin embargo, los productos que contienen estrógeno, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar la eliminación del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato.

### ***Pensamientos y comportamiento suicida***

Se ha reportado pensamientos y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también mostraron un pequeño incremento del riesgo de pensamientos y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este efecto.

Por lo tanto, se deben controlar los signos de pensamientos y comportamiento suicida en los pacientes, y se debe considerar un tratamiento adecuado. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de solicitar atención médica inmediata con la aparición de signos de pensamientos o comportamiento suicida.

### ***Agentes Carbapenémico***

No se recomienda el uso concomitante de Valpakine® y agentes carbapenémicos.

### ***Agravamiento de las convulsiones***

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un agravamiento reversible de la frecuencia y de la gravedad de las convulsiones (incluyendo el estado epiléptico), o la aparición de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de empeoramiento de las convulsiones, advertir a los pacientes que deben consultar con su médico inmediatamente. (ver - Reacciones adversas).

## PRECAUCIONES

- **Pruebas de función hepáticas:**

Las pruebas hepáticas deben ser realizadas antes del inicio del tratamiento (ver Contraindicaciones), y periódicamente durante los 6 primeros meses especialmente en pacientes en riesgo (ver Advertencias). Como con la mayoría de los medicamentos antiepilépticos, se puede observar un ligero incremento de las enzimas hepáticas, especialmente al inicio del tratamiento, que son transitorias y aisladas. Se recomienda en estos pacientes realizar investigaciones biológicas más amplias (incluyendo índice de protrombina), se puede considerar un ajuste de dosis cuando sea apropiado y se debe repetir las pruebas cuando sea necesario.

- **Pruebas hematológicas:**

Se recomienda realizar pruebas hematológicas (recuento de células sanguíneas, incluyendo recuento de plaquetas y tiempo de sangrado), antes de iniciar el tratamiento o antes de la cirugía, y en caso de hematomas o hemorragias espontáneas (ver Reacciones adversas)

- **Pacientes con lupus eritematoso sistémico:**

Aunque se han observado trastornos inmunes sólo en casos excepcionales durante la administración de Valpakine®, debe sopesarse el beneficio potencial de Valpakine® frente al riesgo potencial en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

- **Aumento de peso:**

Se debe advertir a los pacientes del riesgo de la ganancia de peso al inicio del tratamiento y se debe adoptar estrategias adecuadas para minimizar este riesgo (ver Reacciones adversas).

- **Alcohol:**

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

- **Niños:**

La monoterapia es recomendada en niños menores de 3 años cuando se prescribe Valpakine®; pero el beneficio potencial de Valpakine® debe ser sopesado frente al riesgo de daño hepático o pancreatitis en tales pacientes antes del inicio del tratamiento (ver Advertencias).

Se debe evitar el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años debido a los riesgos de hepatotoxicidad.

- **Insuficiencia renal:**

Puede ser necesario disminuir la dosis. Como la vigilancia de las concentraciones plasmáticas puede ser engañosa, la dosis debe ser ajustada de acuerdo con la vigilancia clínica.

## INTERACCIONES

### Efectos del valproato en otros medicamentos

#### **- Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas**

Valpakine® puede potenciar el efecto de estos medicamentos. Se recomienda monitoreo clínico ajustando la dosis cuando sea necesario.

#### **- Litio**

Valpakine® no tiene ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de litio.

#### **- Fenobarbital**

Valpakine® incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital. Se recomienda monitoreo clínico especialmente durante los primeros 15 días del tratamiento con reducción inmediata de las dosis de fenobarbital en caso de sedación y determinación del nivel plasmático de fenobarbital cuando sea oportuno.

#### **- Primidona**

Valpakine® incrementa los niveles plasmáticos de primidona. Se recomienda monitoreo clínico especialmente al inicio del tratamiento combinado ajustando la dosis cuando sea necesario.

#### **- Fenitoína**

Valpakine® disminuye la concentración plasmática total de fenitoína. Valpakine® aumenta la concentración de la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosis (Valpakine® desplaza fenitoína de su sitio de unión en las proteínas plasmáticas y reduce el catabolismo hepático). Se recomienda monitoreo clínico especialmente cuando se miden los niveles plasmáticos de la fenitoína, la forma libre debe ser evaluada.

#### **- Carbamazepina**

Se ha reportado toxicidad clínica cuando valproato fue co-administrado con carbamazepina debido a que el valproato puede potenciar los efectos tóxicos de la carbamazepina. Se recomienda monitoreo clínico especialmente al inicio del tratamiento combinado ajustando la dosis cuando sea necesario.

#### **- Lamotrigina**

Valpakine® reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa la vida media de lamotrigina cerca del doble. Esta interacción puede conducir a un incremento en la toxicidad de lamotrigina en particular erupciones cutáneas serias. Por consiguiente, se recomienda el monitoreo clínico y la dosis debe ser ajustada (disminución de la dosis de lamotrigina) cuando sea necesario.

#### **- Zidovudina**

El valproato puede elevar la concentración plasmática de zidovudina conduciendo a un incremento de la toxicidad de zidovudina.

**- Felbamato**

El Valproato puede disminuir el aclaramiento promedio del felbamato hasta en un 16%.

**- Olanzapina**

El ácido valproico puede disminuir la concentración plasmática de olanzapina.

**- Rufinamida**

El ácido valproico puede llevar al incremento del nivel plasmático de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración del ácido valproico. Tener precaución, en particular, con los niños ya que el efecto es mayor en esta población.

**- Propofol**

El ácido valproico puede dar lugar a un aumento del nivel sanguíneo de propofol. Cuando se coadministra con valproato, se debe considerar una reducción de la dosis de propofol.

**- Nimodipina**

El tratamiento concomitante de nimodipina con ácido valproico puede aumentar la concentración plasmática de la nimodipina en 50%.

**Efectos de otros medicamentos sobre el valproato*****Antiepilépticos***

Los antiepilépticos con efecto inductor enzimático (incluyendo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) disminuyen las concentraciones séricas del ácido valproico. La dosis se debe ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los niveles sanguíneos en caso de terapia combinada.

Por otro lado, la combinación de felbamato y valproato disminuye la depuración del ácido valproico entre un 22 a 50% y consecuentemente incrementa las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. Se debe vigilar la dosis de valproato.

Los niveles de metabolitos del ácido valproico pueden aumentar por el uso concomitante con Fenitoína o Fenobarbital. Los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser cuidadosamente controlados por signos y síntomas de hiperamonemia.

***Mefloquina***

La mefloquina incrementa el metabolismo del ácido valproico y tiene un efecto convulsivante; por lo que pueden ocurrir convulsiones epilépticas en casos de tratamiento combinado.

***Agentes altamente ligados a proteínas***

En caso del uso concomitante de valproato y agentes con fuerte unión a proteínas (ácido acetilsalicílico), los niveles séricos de ácido valproico libre pueden ser incrementados.

***Anticoagulante del factor dependiente de la vitamina K***

Se debe realizar una estricta vigilancia del índice de protrombina en caso del uso concomitante de la anticoagulante del factor dependiente de la vitamina K.

### ***Cimetidina o Eritromicina***

Los niveles séricos de ácido valproico pueden ser incrementados (como resultado de la reducción del metabolismo hepático) en caso del uso concomitante con cimetidina o eritromicina.

### ***Agentes Carbapenem***

Carbapenem (panipenem, meropenem, imipenem): Disminuciones en los niveles sanguíneos de ácido valproico han sido reportados cuando este es coadministrado con agentes de carbapenem resultando en una disminución de 60 a 100% en los niveles de ácido valproico dentro de los dos días posteriores a la coadministración, algunas veces asociado con convulsiones. Debido al rápido inicio y a la extensión de la disminución, la coadministración de agentes de carbapenem en pacientes estabilizados con ácido valproico debe ser evitada. Si el tratamiento con estos antibióticos no puede ser evitado se debe realizar monitoreo estricto de los niveles sanguíneos de Valpakine®.

### ***Rifampicina***

La rifampicina puede disminuir los niveles sanguíneos de ácido valproico resultando en una ausencia del efecto terapéutico. Puede ser necesario ajustar la dosis de valproato cuando es administrado con rifampicina.

### ***Inhibidores de proteasa***

Los inhibidores de proteasa como lopinavir y ritonavir disminuyen el nivel plasmático del valproato cuando se administran concomitantemente.

### ***Colestiramina***

La colestiramina puede llevar a la disminución del nivel plasmático del valproato cuando se administran concomitantemente.

### ***Productos que contienen Estrógeno***

Los productos que contienen estrógeno, incluidos los contraceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar el aclaramiento del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproate y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato.

Generalmente, el valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de agentes estroprogestagénicos en mujeres que reciben anticoncepción hormonal.

**-Metamizol**

El metamizol puede disminuir los niveles séricos de valproato cuando es coadministrado, el cual puede resultar en una disminución potencial de la eficacia clínica de valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo) y considere monitorear los niveles séricos de valproato según corresponda.

**-Metotrexato**

Algunos informes de casos describen una disminución significativa en los niveles séricos de valproato después de la administración de metotrexato, con aparición de convulsiones. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo) y considerar monitorear los niveles séricos de valproato según corresponda.

- **Otras interacciones**

**Topiramato o acetazolamida**

La administración concomitante de valproato y topiramato o acetazolamida ha sido asociada con encefalopatía y/o hiperamonemia. Los pacientes tratados con esos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de la encefalopatía hiperamonémica.

**Riesgo de daño hepático**

Se debe evitar el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años debido al riesgo de toxicidad hepática (ver Sección 5 “Daño hepático severo” y “niños”).

El uso concomitante de valproato y terapia anticonvulsivante múltiple aumenta el riesgo de daño hepático, especialmente en niños pequeños (ver Sección 5 “Daño hepático severo” y “niños”).

- **Cannabidiol**

En pacientes de todas las edades que reciben de forma concomitante cannabidiol en dosis de 10 a 25 mg/kg y valproato, los ensayos clínicos han informado de aumentos de ALT superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad en el 19% de los pacientes. Se debe realizar una vigilancia hepática adecuada cuando se utilice valproato de forma concomitante con otros anticonvulsivantes con potencial hepatotoxicidad, incluido el cannabidiol, y se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción de esta en caso de anomalías significativas de los parámetros hepáticos.

**Medicamentos conjugados con pivalato**

La administración concomitante de valproato y medicamentos conjugados con pivalato que disminuyen los niveles de carnitina (como cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam y pivampicillin) pueden desencadenar la aparición de hipocarnitinemia (ver sección Advertencias y precauciones Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia). No se recomienda la administración concomitante de estos medicamentos con valproato. Los pacientes en los que no se puede evitar la coadministración deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y

síntomas de hipocarnitinemia.

- **Quetiapina**

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

### **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 Contraindicaciones y Advertencias).

Teratogenicidad y efectos en el desarrollo de la exposición femenina y masculina

#### Riesgo de exposición durante el embarazo relacionado con el valproato

#### **Se demostró que el valproato atraviesa la barrera placentaria tanto en especies animales como en humanos**

Riesgo de exposición relacionado al valproato durante el embarazo

En mujeres, tanto la monoterapia como la politerapia con valproato, incluidos otros antiepilépticos, son frecuentemente asociadas con resultados anormales del embarazo. Los datos disponibles muestran un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes y trastornos del neurodesarrollo tanto en la monoterapia como en la politerapia con valproato en comparación con la población no expuesta al valproato.

**En animales:** Se han demostrado efectos teratogénicos en los ratones, ratas y conejos.

#### **Riesgo para los hijos de padres tratados con valproato**

Un estudio observacional retrospectivo sobre historias clínicas electrónicas en 3 países nórdicos europeos indica un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo (NDD, por sus siglas en inglés) en niños (de 0 a 11 años) nacidos de hombres tratados con valproato en el momento de la concepción en comparación con los tratados con lamotrigina o levetiracetam.

El riesgo acumulado ajustado de NDD osciló entre el 5,6 % y el 6,3 % en el grupo de valproato versus entre el 2,5 % y el 3,6 % en la exposición combinada de monoterapia con lamotrigina/levetiracetam. El cociente de riesgo (HR) ajustado agrupado para los NDD en general obtenido del metanálisis de los conjuntos de datos fue de 1,47 (IC del 95 %: 1,10, 1,96).

Debido a las limitaciones del estudio, no es posible determinar cuál de los subtipos de NDD estudiados (trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, trastorno de la comunicación, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos del movimiento) contribuye al aumento general del riesgo de NDD. Se necesitan más investigaciones. Las opciones terapéuticas alternativas y la necesidad de métodos anticonceptivos eficaces deben discutirse con los pacientes varones en edad fértil, al menos una vez al año (ver Advertencias).

#### **Malformaciones congénitas por exposición intrauterina**

Un metanálisis (incluyendo registros y estudios de cohortes) mostró que alrededor del 11% de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con valproato durante el embarazo tenían malformaciones congénitas importantes. Esto es mayor que el riesgo de malformaciones importantes en la población general (alrededor del 2-3%). El riesgo de malformaciones congénitas importantes en los niños después de la exposición en útero a la politerapia antiepiléptica, incluido el valproato, es mayor que el de la politerapia con fármacos antiepilépticos que no incluyen el valproato. Este riesgo depende de la dosis en la monoterapia con valproato, y los datos disponibles sugieren que depende de la dosis en la politerapia con valproato. Sin embargo, no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.

La información disponible muestra una mayor incidencia de malformaciones menores o mayores. Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino, craneostenosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a varios sistemas corporales.

La exposición en el útero al valproato también puede causar pérdida / deterioro de la audición debido a malformaciones del oído y / o nariz (efecto secundario) y / o toxicidad directa en la función auditiva. Los casos describen sordera tanto unilateral como bilateral o discapacidad auditiva. No se reportaron resultados para todos los casos. Cuando los resultados fueron reportados, la mayoría de los casos no se habían resuelto. Se recomienda el monitoreo de signos y síntomas de ototoxicidad.

La exposición intrauterina al valproato puede provocar malformaciones oculares (incluidos colobomas, microftalmos). Estos han sido reportados junto con otras malformaciones congénitas. Estas malformaciones oculares pueden afectar la visión.

### **Trastornos del desarrollo neurológico o trastornos de neurodesarrollo por exposición intrauterina**

Los datos han demostrado que la exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (incluido el del autismo) parece depender de la dosis cuando se usa valproato en monoterapia, pero no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no existe riesgo sobre la base de los datos disponibles. Cuando el valproato se administra en politerapia con otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo, los riesgos de trastornos del neurodesarrollo en la descendencia también aumentaron significativamente en comparación con los de los niños de la población general o nacidos de madres epilépticas no tratadas.

El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad del riesgo durante todo el embarazo.

Los estudios en niños de preescolar que fueron expuestos al valproato en el útero muestran que hasta el 30-40% experimentan retraso en su desarrollo temprano como hablar y después caminar, bajas capacidades intelectuales, pocas habilidades del lenguaje (conversación y comprensión) y problemas de memoria.

El cociente intelectual en niños de edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición al valproato en el útero, fue en promedio 7-10 puntos más bajo que el de los niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir el papel de los factores de confusión, hay evidencia de niños expuestos al valproato para los que el riesgo de disfunción intelectual puede ser independiente del cociente intelectual de la madre.

Los datos son limitados en los resultados a largo plazo.

Los datos disponibles de un estudio realizado utilizando registros en Dinamarca mostró que los niños expuestos a valproato en el útero incrementaron su riesgo de presentar desorden del espectro autista (aproximadamente 3 veces) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces) comparado con la población del estudio que no fue expuesta.

Los datos disponibles de un estudio realizado utilizando registros en Dinamarca mostró que los niños expuestos al valproato en el útero incrementaron aproximadamente 1.5 veces el riesgo de desarrollar déficit de atención/desorden de hiperactividad (ADHD por sus siglas en inglés) comparado con la población del estudio que no fue expuesta.

### ***Si una mujer planea un embarazo***

Si está planeado tener un bebé, primero programe una cita con su médico.

No deje de tomar Valpakine® o su método anticonceptivo, antes de haber hablado con su médico. Su médico le aconsejará.

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con valproato tienen riesgos importantes de defectos de nacimiento y problemas de desarrollo (trastornos de comportamiento y el aprendizaje) que pueden ser gravemente debilitantes.

Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, para que las opciones de tratamiento alternativo se puedan evaluar desde el principio.

Su especialista puede decidir que cambie la dosis de Valpakine® o que cambie a otro medicamento, o que deje su tratamiento con Valpakine® mucho tiempo antes de quedarse embarazada – para asegurarse que su enfermedad está estable.

Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico cuando está intentando tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de aborto temprano que existe en todos los embarazos. Sin embargo, no es probable que se reduzca el riesgo de defectos de nacimiento asociados al uso de valproato.

### **Mujeres embarazadas**

Valproato como tratamiento para la epilepsia está contraindicado en el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado

No deje de tomar Valpakine® a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar. Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada. Su médico le aconsejará.

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con valproato tienen riesgos importantes de defectos de nacimiento y problemas de desarrollo (trastornos de comportamiento y el aprendizaje) que pueden ser gravemente debilitantes.

Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, para que las opciones de tratamiento alternativo se puedan evaluar desde el principio. Durante el embarazo, las convulsiones tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el feto.

En circunstancias excepcionales, cuando Valpakine® sea la única opción de tratamiento durante el embarazo, usted será estrechamente monitorizada, tanto para el manejo de su enfermedad subyacente como para comprobar cómo se está desarrollando el feto. Usted y su pareja deben recibir asesoramiento y apoyo en relación con el embarazo y la exposición a valproato.

Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico cuando está intentando tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de aborto temprano que existe en todos los embarazos. Sin embargo, no es probable que se reduzca el riesgo de defectos de nacimiento asociados al uso de valproato.

Si, a pesar de los riesgos conocidos de 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:

- Utilice la dosis efectiva más baja y divida la dosis diaria de valproato en varias dosis pequeñas que se tomarán a lo largo del día. El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento con el fin de evitar altas concentraciones plasmáticas pico.

#### ***-Productos que contienen Estrógeno***

El valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Sin embargo, los productos que contienen estrógeno, incluidos los contraceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar el aclaramiento del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato. (Ver Interacciones).

#### ***- Riesgos en el neonato***

Se ha reportado casos excepcionales de síndrome hemorrágico en neonatos cuyas madres han tomado valproato de sodio durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación. También se ha reportado afibrinogenemia y puede ser mortal. Sin embargo, este síndrome debe distinguirse de la disminución de los factores de vitamina K inducida por fenobarbital e inductores enzimáticos.

Por lo tanto, en los neonatos se debe evaluar el recuento de plaquetas, el nivel plasmático de

fibrinógeno, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.

Se han reportado casos de hipoglucemia en neonatos de madres que tomaron valproato durante el tercer trimestre del embarazo.

Se han reportado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo.

Puede aparecer un síndrome de abstinencia como, en particular, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperquinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre del embarazo.

### **FERTILIDAD**

En mujeres que utilizan valproato se ha reportado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona (Ver Reacciones adversas). La administración de valproato también puede afectar la fertilidad en hombres (Ver Reacciones adversas). En pocos casos en los cuales el valproato fue cambiado / descontinuado o se redujo la dosis diaria, la disminución de la potencia en la fertilidad masculina fue reportado como reversible en la mayoría de los casos, pero no en todos, y las concepciones exitosas también se han observado.

### **Consejos importantes para los hombres**

Un estudio indicó un mayor riesgo de deterioro del desarrollo mental y / o motor en niños nacidos de padres tratados con valproato en el momento de la concepción, en comparación con lamotrigina o levetiracetam, otros medicamentos que se pueden usar para tratar su enfermedad. Si engendra un hijo mientras está en tratamiento con valproato, no se puede excluir el riesgo de deterioro del desarrollo mental y/o motor del niño.

Por lo tanto, como medida de precaución, su médico discutirá con usted el riesgo de engendrar un hijo si recibe tratamiento con valproato y los tratamientos alternativos disponibles para usted. En caso de que su médico y usted decidan comenzar el tratamiento con valproato o continuarlo, debe usar un método anticonceptivo eficaz.

Debe obtener citas regulares (al menos anuales) con su médico. Durante esta visita, su médico se asegurará de que reconozca el riesgo y las precauciones asociadas con el uso de valproato. Asegúrese de leer la guía del paciente que recibirá de su médico. Su médico discutirá el Formulario Anual de Reconocimiento de Riesgos y le pedirá que lo firme y lo conserve.

### **LACTANCIA**

La excreción del valproato en la leche materna es escasa, con una concentración del 1% al 10% de los niveles séricos maternos. Se puede considerar la lactancia materna con base en

la literatura y la experiencia clínica, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de Valpakine® y especialmente los trastornos hematológicos (ver Reacciones adversas).

### **CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA**

El paciente debe ser advertido del riesgo de somnolencia especialmente en casos de politerapia anticonvulsivante o asociación con benzodiazepinas (ver Interacciones).

### **REACCIONES ADVERSAS**

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS, si es aplicable: Muy frecuente  $\geq 10\%$ ; Frecuente  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; Poco Frecuente  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ; Rara  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; Muy rara  $< 0,01\%$ ; No conocida (frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

#### **Trastornos congénitos, familiares y genéticos (ver Embarazo)**

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

- *Frecuente*: anemia, trombocitopenia (ver Precauciones).
- *Poco frecuente*: pancitopenia, leucopenia.
- *Rara*: deterioro de la médula ósea, incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.

##### **Investigaciones**

- *Rara*: disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas anormales de coagulación (tales como prolongación del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina activado parcial prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR prolongado), (vea las secciones de Precauciones y Embarazo), deficiencia de biotina/ deficiencia de biotinidasa.

##### **Trastornos del sistema nervioso**

- *Muy frecuente*: temblor
- *Frecuente*: trastorno extrapiramidal, estupor, somnolencia, convulsiones\*, pérdida de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, vértigo (en el caso de inyección intravenosa el vértigo puede ocurrir en el intervalo de unos cuantos minutos; y por lo general se resuelve espontáneamente en pocos minutos).
- *Poco frecuente*: coma\*, encefalopatía\*, letargo\* (ver abajo), parkinsonismo reversible, ataxia, parestesias, agravamiento de convulsiones (ver Advertencias).
- *Rara*: Demencia reversible asociada con atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo.

\*Estupor y letargia que a veces induce a coma transitorio/encefalopatía, fueron aislados o asociados a un incremento de la ocurrencia de convulsiones durante el tratamiento, y disminuyen con la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. La mayoría de estos casos se presentaron durante la terapia combinada (en particular, con fenobarbital o topiramato) o después de un aumento repentino de las dosis de valproato.

##### **Trastornos oculares**

- *No conocido:* diplopía (visión doble)

**Trastornos del oído y laberinto**

- *Frecuente:* pérdida de la audición.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales**

- *Poco frecuente:* derrame pleural.

**Trastornos gastrointestinales**

- *Muy Frecuente:* náuseas.
- *Frecuente:* vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor abdominal superior, diarrea.
- *Poco frecuente:* pancreatitis, algunas veces mortal (ver Precauciones).

**Trastornos renales y urinarios**

- *Frecuente:* incontinencia urinaria.
- *Poco frecuente:* falla renal.
- *Rara:* enuresis, nefritis tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversible.

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

- *Frecuente:* hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionada a la dosis, trastornos de la uña y del blanco de la uña.
- *Poco frecuente:* angioedema, erupción, trastornos del cabello (tales como textura anormal, cambios de color, crecimiento anormal del cabello).
- *Rara:* necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupción por medicamento con el síndrome de eosinofilia y síntomas sistémicos.

**Trastornos músculo esqueléticos y tejidos conectivos**

- *Poco frecuente:* disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con terapia prolongada con Valpakine®. El mecanismo por el cual Valpakine® afecta el metabolismo óseo no ha sido identificado.
- *Rara:* lupus eritematoso sistémico, rabdomiólisis (ver Precauciones).

**Trastornos endocrinos**

- *Poco frecuente:* síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética, hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acné, alopecia de patrón masculino, y / o aumento de andrógenos).
- *Rara:* hipotiroidismo.

**Trastornos del metabolismo y nutrición**

- *Frecuente:* hiponatremia, Incremento de peso\*.

\*Control cuidadoso por incremento de peso ya que es un factor para el síndrome ovárico poliquístico (ver Precauciones).

- *Rara:* hiperamonemia\*, obesidad.

\* Casos aislados y moderados de hiperamonemia sin cambios en la función hepática pueden ocurrir y no deben causar la discontinuación del tratamiento. Hiperamonemia asociada con

síntomas neurológicos han sido también reportados. En tales casos, investigaciones adicionales deben ser consideradas (ver Precauciones Trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia y pacientes con riesgo de hipocarnitinemia).

Frecuencia no conocida: hipocarnitinemia (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones)).

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

- *Rara*: síndrome mielodisplásico.

### **Trastornos vasculares**

- Frecuente*: hemorragia (ver Precauciones y Embarazo).
- *Poco frecuente*: vasculitis.

### **Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración**

- Poco frecuente*: hipotermia, edema periférico no grave.

### **Trastornos hepatobiliares**

- Frecuente*: daño hepático (ver Contraindicaciones).

### **Trastornos del sistema reproductivo y del seno**

- *Frecuente*: dismenorrea.
- *Poco frecuente*: amenorrea.
- *Raros*: Infertilidad masculina, ovarios poliquísticos.

### **Trastornos psiquiátricos**

- Frecuente*: estados confusionales, alucinaciones, agresión\*, agitación\*, problemas de atención\*.
- Rara*: comportamiento anormal\*, hiperactividad psicomotora\*, problemas de aprendizaje\*.

\* Estos efectos adversos son observados principalmente en la población pediátrica.

Población pediátrica:

El perfil de seguridad de valproato en la población pediátrica es comparable al de los adultos, pero algunas reacciones adversas son más graves o se observan principalmente en la población pediátrica. Hay un riesgo particular de daño hepático severo en bebés y niños pequeños especialmente en niños menores de 3 años. Los niños pequeños presentan en particular riesgo de pancreatitis. Estos riesgos disminuyen con la edad. Trastornos psiquiátricos tales como agresión, agitación, alteración de la atención, comportamiento anormal, trastornos psicomotores, hiperactividad y trastorno del aprendizaje se observan principalmente en la población pediátrica.

## **SOBREDOSIS**

### ***Signos y síntomas***

Los signos de sobredosis masiva aguda generalmente incluyen coma, con hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis y deterioro de la función respiratoria, acidosis metabólica, hipotensión y

colapso/shock circulatorio.

Las muertes han ocurrido como consecuencia de una sobredosis masiva, no obstante, por lo general el resultado es favorable.

Se han reportado convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados y casos de hipertensión intracraneana asociada a edema cerebral.

El contenido de sodio en las formulaciones de valproato puede conducir a hipernatremia en caso de sobredosis.

### **Tratamiento**

El manejo hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático: se puede usar lavado gástrico hasta 10 a 12 horas después de la ingestión, vigilancia cardio-respiratoria.

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

En algunos casos aislados se ha utilizado con éxito naloxona.

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

**INTERFERENCIAS CON PRUEBAS DE LABORATORIO:** Dado que el valproato se excreta principalmente a través de los riñones parcialmente en forma de cuerpos cetónicos, la prueba de excreción de cuerpos cetónicos puede dar un falso positivo en pacientes diabéticos.

## **DATOS DE SEGURIDAD NO CLÍNICOS**

### **TOXICIDAD REPRODUCTIVA Y DEL DESARROLLO**

Se han demostrado efectos teratogénicos (malformaciones de sistemas de múltiples órganos) en ratones, ratas, y conejos.

En la literatura publicada, se han notificado anomalías de comportamiento en la primera generación de descendientes de ratones y ratas después de la exposición en el útero a dosis / exposiciones clínicamente relevantes de valproato. En ratones, también se han observado cambios de comportamiento en las generaciones 2 y 3, aunque menos pronunciadas en la 3ra generación, después de una exposición aguda en el útero de la primera generación. La relevancia de estos hallazgos para los humanos es desconocida.

### **Deterioro de la fertilidad**

En estudios de toxicidad sub-crónica/crónica, se notificaron anomalías testiculares de degeneración/atrofia o espermatogénesis y una disminución en el peso de los testículos en ratas adultas y perros después de la administración oral a partir de dosis de 400 mg/kg/día y 150 mg/kg/día, respectivamente con NOAEL (Nivel de evento adverso no observable) asociados para hallazgos testiculares de 270 mg/kg/día en ratas adultas y 90 mg/kg/día en perros adultos.

En un estudio de fertilidad en ratas, valproato a dosis de hasta 350 mg/kg/día no alteró el rendimiento reproductivo masculino.

En ratas juveniles, sólo se observó una disminución en el peso de los testículos a dosis superiores a la dosis máxima tolerada (de 240 mg/kg/día por vía intraperitoneal o intravenosa) y sin cambios histopatológicos asociados. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores masculinos en dosis toleradas (hasta 90 mg/kg/día). Se desconoce la

relevancia de los hallazgos testiculares para la población pediátrica.

### **MODO DE EMPLEO, INSTRUCCIONES PARA LA MANIPULACIÓN**

Para abrir el frasco, se debe presionar y girar el tapón seguridad-niños. El frasco debe ser cerrado después de cada utilización.

### **FORMAS Y PRESENTACIONES**

Solución Oral de 200 mg/mL (incolora):

1 Frasco con 40 mL de solución oral (color pardo) y 1 jeringa dosificadora.

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura no mayor a 30°C

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

### **FABRICANTE:**

Sanofi İlaç Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi. Küçükkaristiran Mahallesi Merkez Sokak No : 223/A39780 Büyükkaristiran, Lüleburgaz, Kırklareli Turquia.

Imp./Dist. por:

Bolivia: Quimiza Ltda. – Q.F. Brenda A. Ríos Méndez. Venta bajo receta médica.

**sanofi-aventis del Ecuador S.A.**, Quito-Ecuador. Venta con receta médica. **sanofi-aventis de Guatemala S.A.**

Titular para República Dominicana: Sanofi-Aventis de la Rep. Dominicana S.A.

### **Referencias:**

CCDS V32 LRC 18 marzo 2021

CCDS V29 LRC 20 agosto 2020

CCDS V30 LRC 10 diciembre 2020

CCDS V31 LRC 14 enero 2021

CCDS V32 LRC 18 marzo 2021

CCDS V33 LRC 22 Julio 2021

CCDS V34 LRC 02 octubre 2021

Sanofi, CCDS V35 LRC 17 marzo 2022

Sanofi, CCDS V36 LRC 15 diciembre 2022

### **Revisión Local:**

27/Diciembre/2022

# Valpakine<sup>®</sup>

Rep. Dominicana-Honduras-El Salvador Guatemala-Bolivia  
**Tabletas 500 mg/ mL**



**VALPAKINE® 500 mg**

Valproato de sodio

Comprimidos recubiertos gastroresistentes

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto gastroresistente contiene:

Valproato de sodio ..... 500mg

Excipientes: núcleo: Povidona (K90), Silicato de calcio, Talco, estearato de magnesio, agua purificada. Revestimiento: Povidona (K 30), Macrogol 400, Almidón de maíz, Talco, Dióxido de titanio, óxido férrico amarillo, agua purificada, acetato ftalato de celulosa, dietilftalato.

**CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA**

Antiepiléptico. Código ATC: N03AG01

**INDICACIONES****En el adulto:** En monoterapia o en combinación con otro tratamiento antiepiléptico:

- Tratamiento de las epilepsias generalizadas: crisis clónicas, tónicas, tónico- clónicas, ausencias, crisis mioclónicas, atónicas y síndrome de Lennox- Gastaut.
- Tratamiento de las epilepsias parciales: crisis parciales con o sin generalización secundaria.

En ciertos casos Valpakine® puede ser una opción apropiada para las mujeres con potencial de quedar embarazadas, bajo los requisitos de una elección informada, basada en una evaluación muy cuidadosa, por el paciente junto con su médico de todos los elementos relevantes (ver advertencias y precauciones).

**En el niño:** En monoterapia o en combinación con otro tratamiento antiepiléptico:

- Tratamiento de las epilepsias generalizadas: crisis clónicas, tónicas, tónico- clónicas, ausencias, crisis mioclónicas, atónicas, síndrome de Lennox-Gastaut.
- Tratamiento de las epilepsias parciales: crisis parciales con o sin generalización secundaria.
- Prevención de las convulsiones recurrentes después de una o más convulsiones febriles, con los criterios de convulsiones febriles complejas, en ausencia de la eficacia de una profilaxis intermitente por benzodiazepinas.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

El valproato ejerce sus efectos farmacológicos esencialmente a nivel del Sistema Nervioso Central.

Sus propiedades anticonvulsivantes se ejercen contra tipos muy variados de crisis convulsivas en el animal y de epilepsias en el hombre.

Los estudios experimentales y clínicos del valproato sugieren dos tipos de acción anticonvulsivante.

El primero es un efecto farmacológico directo en relación con las concentraciones de valproato en el plasma y en el cerebro.

El segundo es aparentemente indirecto y probablemente está en relación con metabolitos del valproato que persisten en el cerebro o con modificación de los neurotransmisores o con los efectos de membrana directos. La hipótesis más aceptada generalmente es la de ácido gamma-aminobutírico (GABA) cuya concentración aumenta después de la administración del valproato.

El valproato disminuye la duración de las fases intermedias del sueño con un aumento concomitante del sueño lento.

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La biodisponibilidad del valproato de sodio 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 de sodio difunde a través de la placenta. Cuando se administra a madres lactantes, el valproato de sodio 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 de sodio 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 vida media es de 8 a 20 horas aproximadamente. Habitualmente es más corta en los niños.

El valproato de sodio se excreta principalmente en la orina tras su metabolización a través de glucuronoconjugación y  $\beta$ -oxidación.

Según la literatura publicada, en pacientes pediátricos menores de 10 años el aclaramiento sistémico del 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. En niños de 2 a 10 años, el aclaramiento de valproato es un 50% mayor que en los adultos. Por encima de los 10 años, los niños y adolescentes tienen depuraciones de valproato similares a las reportadas en adultos.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Esta forma no es adecuada para niños menores de 11 años (riesgo de fracaso).

### Posología

Posología promedio en 24 horas:

- Lactante y niño: 30mg/kg (de preferencia se utilizará la forma de solución bebible de 200mg/mL).
- Adolescente y adulto: 20 a 30 mg/kg (de preferencia se utilizará la forma de comprimidos de 500 mg)
- Ancianos ( $\geq 65$  años): 15 a 20 mg/kg.

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

Valpakine® debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia. Valproato no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres en edad fértil

a menos que otros tratamientos son inefectivos o no son tolerados (ver Contraindicaciones, Advertencias y Embarazo). Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo con el Plan de Prevención de Embarazos (ver Advertencias). En las circunstancias excepcionales, cuando el valproato es la única opción de tratamiento durante el embarazo en mujeres es preferible que Valpakine® sea prescrito como monoterapia y en la menor dosis efectiva, y si es posible en la forma farmacéutica de liberación prolongada. La dosis diaria de formulaciones de liberación no prolongada debe repartirse en al menos 2 dosis únicas, durante el embarazo (ver Embarazo).

### **Productos que contienen estrógeno**

Valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Sin embargo, los productos que contienen estrógeno, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar la eliminación del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato.

### **Modo de administración**

Vía oral.

Se administra la dosis diaria en 2 o 3 tomas de preferencia durante las comidas. Los comprimidos deben tragarse sin masticar ni triturar con ayuda de un poco de agua en 1 o 2 tomas, de preferencia durante las comidas.

Inicio del tratamiento:

- Si se trata de un enfermo que ya está en tratamiento y que recibe otros antiepilépticos, introducir progresivamente el valproato de sodio para alcanzar la dosis óptima en aproximadamente 2 semanas; luego reducir eventualmente los tratamientos asociados en función del control obtenido;
  - Si se trata de un enfermo que no recibe otros antiepilépticos, el aumento de la posología se efectúa de preferencia por escalones sucesivos cada 2 o 3 días, con el fin de alcanzar la posología óptima en aproximadamente una semana.
  - En caso de necesidad, la asociación de otros antiepilépticos se debe realizar de manera progresiva (ver interacciones con otros medicamentos y con alimentos).
- Teniendo en cuenta el proceso de liberación sostenida y la naturaleza de los excipientes de la formulación, la matriz inerte no se absorbe en el tubo digestivo; ésta se elimina en las heces después de la liberación de las sustancias activas.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a Valpakine®
- Hepatitis aguda o crónica.
- Antecedente familiar o del paciente de hepatitis severa, especialmente relacionada con medicamentos.
- Antecedentes de hipersensibilidad al valproato de sodio o los componentes de la formulación.
- Porfiria hepática.
- Los pacientes con trastornos mitocondriales causados por mutaciones en el gen

nuclear que codifica para la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG, por sus siglas en inglés) como, por ejemplo, el síndrome Alpers- Huttenlocher y en niños menores de 2 años con sospecha de tener un trastorno relacionado al gen POLG. (Ver Advertencias).

- Pacientes con trastornos del ciclo de la urea (Ver Precauciones).
- No debe tomar Valpakine® para el tratamiento de la epilepsia si está embarazada, a menos que su médico haya determinado que no existe ningún otro tratamiento alternativo para usted.
- No debe tomar Valpakine® para el tratamiento de epilepsia, si es en edad fértil, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con Valpakine®. No deje de tomar Valpakine® o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará más (ver más abajo en “Embarazo – Advertencia importante para las mujeres”).
- Pacientes con deficiencia sistémica primaria de carnitina conocida con hipocarnitinemia no corregida (ver sección Advertencias/Precauciones Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia).

## ADVERTENCIAS

### ADVERTENCIA

Valpakine®, valproato de sodio, puede dañar seriamente al feto cuando se toma durante el embarazo. Si es mujer en edad fértil, debe usar un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción), sin interrupciones durante todo el tratamiento con Valpakine®. Su médico debe discutir con usted el método anticonceptivo más adecuado para usted.

Programe una cita urgente con su médico si desea quedarse embarazada o si piensa que está embarazada.

No deje de tomar Valpakine® a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar.

## Plan de Prevención de Embarazos

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

No deje de tomar Valpakine® o interrumpir su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará más.

- No debe utilizar Valpakine® para el tratamiento de la epilepsia si está embarazada, a menos que su médico haya determinado que no existe ningún otro tratamiento alternativo para usted.

No debe tomar Valpakine® para el tratamiento de epilepsia, si es mujer con capacidad de gestación, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con Valpakine®.

**Condiciones del Plan de Prevención de Embarazos:**

El prescriptor debe asegurar que

- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar a la paciente en la discusión. Esto es para garantizar el compromiso de la paciente y asegurar el entendimiento de las alternativas terapéuticas junto con los riesgos y las medidas necesarias para mitigar estos.
- La posibilidad de embarazo se debe valorar en todas las pacientes.
- La paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.
- La paciente comprende la necesidad de realizar la prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, según sea 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 este cuadro de Advertencias), sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato.
- La paciente comprende la necesidad de una revisión regular (al menos anualmente) del tratamiento por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia.
- La paciente comprende la necesidad urgente 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 comprende 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.

**El farmacéutico u otro profesional de salud 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.

**Niñas**

- Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas

entienden la necesidad de contactar un especialista cuando la niña en tratamiento con valproato tenga la menarquia.

- El prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres/cuidadores de las niñas que han tenido la menarquia, información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.
- Las pacientes que tuvieron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar la terapia con valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si valproato es el único tratamiento apropiado, se debe tratar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y debe discutir 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.

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

### Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

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

### Planificación del embarazo

Si está planeando tener un bebé, primero programe una cita con su médico. No deje de tomar Valpakine® o su método anticonceptivo, antes de haber hablado con su médico. Su médico le aconsejará.

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con valproato tienen riesgos importantes de defectos de nacimiento y problemas de desarrollo que pueden ser gravemente debilitantes. Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, para que las opciones de tratamiento alternativo se puedan

evaluar desde el principio. Su especialista puede realizar varias acciones para que su embarazo se desarrolle de la mejor manera posible y los riesgos para usted y el feto se reduzcan tanto como sea posible.

Su especialista puede decidir que cambie la dosis de Valpakine® o que cambie a otro medicamento, o que deje su tratamiento con Valpakine® mucho tiempo antes de quedarse embarazada para asegurarse que su enfermedad está estable.

#### En caso de embarazo

No deje de tomar Valpakine® a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar. Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada. Su médico le aconsejará y le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia. Usted y su pareja deben recibir asesoramiento y apoyo en relación con el embarazo expuesto al valproato.

#### **Materiales educativos**

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 proporcionado Materiales educativos 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, y cuando una mujer está planeando un embarazo o está embarazada.

#### ***Daño hepático grave***

##### - Condiciones de aparición:

Excepcionalmente se ha reportado daño hepático grave resultando algunas veces mortal. La experiencia indica que la mayoría de los pacientes en riesgo, especialmente en casos de tratamiento anticonvulsivante múltiple, son infantes y niños menores de 3 años con trastornos convulsivos graves, particularmente aquellos con lesión cerebral, retardo mental y/o enfermedad metabólica congénita, incluidos trastornos mitocondriales como como deficiencia de carnitina, trastornos del ciclo de la urea, mutaciones POLG (ver sección Advertencias/Precauciones) o degenerativa.

Después de la edad de 3 años, el riesgo se reduce significativamente y disminuye progresivamente con la edad.

En la mayoría de los casos, estos daños hepáticos ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento.

##### - Signos sugestivos:

Los síntomas clínicos son esenciales para el diagnóstico precoz. En particular, deben ser tomadas en consideración las siguientes condiciones que pueden preceder a la ictericia, especialmente en pacientes con riesgo:

- Síntomas inespecíficos, habitualmente de aparición repentina, tales como astenia, anorexia, letargia, somnolencia, que en ocasiones se asocian con vómitos repetidos y dolor abdominal.
- En pacientes con epilepsia, recurrencia de convulsiones.

Los pacientes (o sus familiares en caso de niños), deben ser informados de notificar inmediatamente a un médico si ocurre cualquiera de estos signos.

Deben realizarse inmediatamente exámenes incluyendo examen clínico y evaluación biológica de las funciones hepáticas.

- Detección:

Las pruebas de función hepáticas deben ser realizadas antes de iniciar el tratamiento y luego periódicamente durante los 6 primeros meses de tratamiento. Entre los exámenes habituales, las más significativas son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas y especialmente el índice de protrombina. La confirmación de un índice de protrombina anormalmente bajo, particularmente en asociación con otras anomalías biológicas (reducción significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación, incremento del nivel de bilirrubina, elevación de las transaminasas) requiere la interrupción del tratamiento con Valpakine®. Como medida de precaución y en caso de que sean administrados concomitantemente, los salicilatos también deben ser descontinuados debido a que utilizan la misma vía metabólica.

***Pacientes con enfermedad mitocondrial confirmada o sospechosa.***

El valproato puede desencadenar o agravar los signos clínicos de enfermedades mitocondriales ocasionadas por las mutaciones del ADN mitocondrial y del gen nuclear que codifica POLG. En particular, la tasa de muertes relacionadas con el hígado o con falla hepática aguda y que han sido asociadas al tratamiento con valproato fue mayor en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios ocasionados por mutación del gen para la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG) p. ej: Síndrome de Alpers-Huttenlocher. Los trastornos relacionados al POLG se presumen en pacientes con antecedentes familiares o síntomas sugestivos de un trastorno relacionado al POLG, que incluye y no se limita a: encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estado epiléptico en la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivomotora axonal, ataxia cerebelosa miopatía, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Se debe realizar la prueba de mutación POLG de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de estos trastornos (ver Contraindicaciones).

***Trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia:***

Cuando se sospeche de una deficiencia enzimática del ciclo de la urea, se debe realizar exámenes metabólicos antes del tratamiento debido al riesgo de hiperamonemia por valproato. (Ver contraindicaciones y Advertencias/Precauciones Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia y daño hepático grave).

***Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia***

La administración de valproato puede desencadenar la aparición o el empeoramiento de la hipocarnitinemia que puede resultar en hiperamonemia (que puede conducir a encefalopatía hiperamonémica). Se han observado otros síntomas como toxicidad hepática, hipoglucemia hipocetósica, miopatía incluyendo cardiomiopatía, rabdomiolisis, síndrome de Fanconi,

principalmente en pacientes con factores de riesgo de hipocarnitinemia o hipocarnitinemia preexistente. El valproato puede disminuir los niveles de carnitina en la sangre y los tejidos y, por lo tanto, afectar el metabolismo mitocondrial, incluido el ciclo de la urea mitocondrial. Los pacientes con mayor riesgo de hipocarnitinemia sintomática cuando son tratados con valproato incluyen pacientes con trastornos metabólicos que incluyen trastornos mitocondriales relacionados con la carnitina (ver también Advertencias para *pacientes con enfermedad mitocondrial conocida o sospechada y trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia*), deterioro en la ingesta nutricional de carnitina, pacientes menores de 10 años, uso concomitante de medicamentos conjugados con pivalato o de otros antiepilépticos.

Se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato cualquier signo de hiperamonemia, como ataxia, alteración de la conciencia, vómitos, para una mayor investigación. Se debe considerar la suplementación con carnitina cuando se observen síntomas de hipocarnitinemia.

Los pacientes con deficiencia sistémica primaria de carnitina conocida y corregida por hipocarnitinemia deben ser tratados con valproato solo si los beneficios del tratamiento con valproato superan los riesgos en estos pacientes y no existe una alternativa terapéutica adecuada. En estos pacientes, se debe implementar un control estricto de la recurrencia de la hipocarnitinemia.

Los pacientes con deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa tipo 2, deben ser advertidos del mayor riesgo de rhabdomiólisis cuando se toma valproato.

Ver también las secciones interacciones, reacciones adversas y sobredosis.

### ***Pancreatitis***

En muy raras ocasiones se ha reportado pancreatitis grave, que puede resultar mortal. Este es un riesgo que afecta especialmente a los niños pequeños pero este riesgo disminuye a medida que aumenta la edad. Las convulsiones graves, el deterioro neurológico o el tratamiento anticonvulsivo pueden ser factores de riesgo. La insuficiencia hepática asociada a la pancreatitis aumenta el riesgo de desenlace mortal.

Los pacientes que presenten dolor abdominal agudo deben ser evaluados inmediatamente. En caso de pancreatitis, el valproato debe ser discontinuado.

### ***Productos que contienen estrógeno***

Valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Sin embargo, los productos que contienen estrógeno, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar la eliminación del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato.

### **Pensamientos y comportamiento *suicida***

Se ha reportado pensamientos y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también mostraron un pequeño incremento del riesgo de pensamientos y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este efecto.

Por lo tanto, se deben controlar los signos de pensamientos y comportamiento suicida en los pacientes, y se debe considerar un tratamiento adecuado. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de solicitar atención médica inmediata con la aparición de signos de pensamientos o comportamiento suicida.

### **Agentes Carbapenémicos**

No se recomienda el uso concomitante de Valpakine® y agentes carbapenémicos.

### **Agravamiento de las convulsiones**

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un agravamiento reversible de la frecuencia y de la gravedad de las convulsiones (incluyendo el estado epiléptico), o la aparición de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de convulsiones que se agravan, los pacientes deben ser advertidos a consultar su médico inmediatamente. (Ver Reacciones adversas).

## **PRECAUCIONES**

- **Pruebas de función hepáticas:**

Las pruebas hepáticas deben ser realizadas antes del inicio del tratamiento (ver Contraindicaciones), y periódicamente durante los 6 primeros meses especialmente en pacientes en riesgo (ver Advertencias). Como con la mayoría de los medicamentos antiepilépticos, se puede observar un ligero incremento de las enzimas hepáticas, especialmente al inicio del tratamiento, que son transitorias y aisladas.

Se recomienda en estos pacientes realizar investigaciones biológicas más amplias (incluyendo índice de protrombina), se puede considerar un ajuste de dosis cuando sea apropiado y se debe repetir las pruebas cuando sea necesario.

- **Pruebas hematológicas:**

Se recomienda realizar pruebas hematológicas (recuento de células sanguíneas, incluyendo recuento de plaquetas y tiempo de sangrado), antes de iniciar el tratamiento o antes de la cirugía, y en caso de hematomas o hemorragias espontáneas (ver Reacciones adversas).

- **Pacientes con lupus eritematoso sistémico:**

Aunque se han observado trastornos inmunes sólo en casos excepcionales durante la administración de Valpakine®, debe sopesarse el beneficio potencial de Valpakine frente al riesgo potencial en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

- **Aumento de peso:**

Se debe advertir a los pacientes del riesgo de la ganancia de peso al inicio del tratamiento y se debe adoptar estrategias adecuadas para minimizar este riesgo (ver Reacciones adversas).

- **Alcohol:**

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

- **Niños:**

La monoterapia es recomendada en niños menores de 3 años cuando se prescribe Valpakine®; pero el beneficio potencial de Valpakine® debe ser sopesado frente al riesgo de daño hepático o pancreatitis en tales pacientes antes del inicio del tratamiento (ver Advertencias).

Se debe evitar el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años debido a los riesgos de hepatotoxicidad.

- **Insuficiencia renal:**

Puede ser necesario disminuir la dosis. Como la vigilancia de las concentraciones plasmáticas puede ser engañosa, la dosis debe ser ajustada de acuerdo con la vigilancia clínica.

## INTERACCIONES

### Efectos del valproato en otros medicamentos

- **Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas**

Valpakine® puede potenciar el efecto de estos medicamentos. Se recomienda monitoreo clínico ajustando la dosis cuando sea necesario.

- **Litio**

Valpakine® no tiene ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de litio.

- **Fenobarbital**

Valpakine® incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital. Se recomienda monitoreo clínico especialmente durante los primeros 15 días del tratamiento con reducción inmediata de las dosis de fenobarbital en caso de sedación y determinación del nivel plasmático de fenobarbital cuando sea oportuno.

- **Primidona**

Valpakine® incrementa los niveles plasmáticos de primidona. Se recomienda monitoreo clínico especialmente al inicio del tratamiento combinado ajustando la dosis cuando sea necesario.

- **Fenitoína**

Valpakine® disminuye la concentración plasmática total de fenitoína. Valpakine® aumenta la concentración de la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosis (Valpakine® desplaza la fenitoína de su sitio de unión en las proteínas plasmáticas y reduce el catabolismo hepático). Se recomienda monitoreo clínico especialmente cuando se miden los niveles plasmáticos de la fenitoína, la forma libre debe ser evaluada

- **Carbamazepina**

Se ha reportado toxicidad clínica cuando valproato fue co-administrado con carbamazepina debido a que el valproato puede potenciar los efectos tóxicos de la carbamazepina. Se recomienda monitoreo clínico especialmente al inicio del tratamiento combinado ajustando la dosis cuando sea necesario.

- **Lamotrigina**

Valpakine® reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa la vida media de lamotrigina cerca del doble. Esta interacción puede conducir a un incremento en la toxicidad de lamotrigina en particular erupciones cutáneas serias. Por consiguiente, se recomienda el

monitoreo clínico y la dosis debe ser ajustada (disminución de la dosis de lamotrigina) cuando sea necesario.

**- Zidovudina**

El valproato puede elevar la concentración plasmática de zidovudina conduciendo a un incremento de la toxicidad de zidovudina.

**- Felbamato**

El valproato puede disminuir el aclaramiento promedio del felbamato hasta en un 16%.

**- Olanzapina**

El ácido valproico puede disminuir la concentración plasmática de olanzapina.

**- Rufinamida**

El ácido valproico puede llevar al incremento del nivel plasmático de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración del ácido valproico. Tener precaución, en particular, con los niños ya que el efecto es mayor en esta población.

**- Propofol**

El ácido valproico puede dar lugar a un aumento del nivel sanguíneo de propofol. Cuando se coadministra con valproato, se debe considerar una reducción de la dosis de propofol.

**- Nimodipina**

El tratamiento concomitante de nimodipina con ácido valproico puede aumentar la concentración plasmática de la nimodipina en 50%.

**Efectos de otros medicamentos sobre el valproato**

***Antiepilépticos***

Los antiepilépticos con efecto inductor enzimático (incluyendo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) disminuyen las concentraciones séricas del ácido valproico. La dosis se debe ajustar de acuerdo con la respuesta clínica y a los niveles sanguíneos en caso de terapia combinada.

Por otro lado, la combinación de felbamato y valproato disminuye la depuración del ácido valproico entre un 22 a 50% y consecuentemente incrementa las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. Se debe vigilar la dosis de valproato.

Los niveles de metabolitos del ácido valproico pueden aumentar por el uso concomitante con fenitoína o fenobarbital. Los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser cuidadosamente controlados por signos y síntomas de hiperamonemia.

***Mefloquina***

La mefloquina incrementa el metabolismo del ácido valproico y tiene un efecto convulsivante; por lo que pueden ocurrir convulsiones epilépticas en casos de tratamiento combinado.

***Agentes altamente ligados a proteínas***

En caso del uso concomitante de valproato y agentes con fuerte unión a proteínas (ácido acetilsalicílico), los niveles séricos de ácido valproico libre pueden ser incrementados.

***Anticoagulante del factor dependiente de la vitamina K***

Se debe realizar una estricta vigilancia del índice de protrombina en caso del uso concomitante del anticoagulante del factor dependiente de la vitamina K.

***Cimetidina o Eritromicina***

Los niveles séricos de ácido valproico pueden ser incrementados (como resultado de la reducción del metabolismo hepático) en caso del uso concomitante con cimetidina o eritromicina.

***Agentes Carbapenem***

Carbapenem (panipenem, meropenem, imipenem): Disminuciones en los niveles sanguíneos de ácido valproico han sido reportados cuando este es coadministrado con agentes de carbapenem resultando en una disminución de 60 a 100% en los niveles de ácido valproico dentro de dos días, algunas veces asociado con convulsiones. Debido al rápido inicio y a la extensión de la disminución, la coadministración de agentes de carbapenem en pacientes estabilizados con ácido valproico debe ser evitada. Si el tratamiento con estos antibióticos no puede ser evitado se debe realizar monitoreo estricto de los niveles sanguíneos de Valpakine®.

***Rifampicina***

La rifampicina puede disminuir los niveles sanguíneos de ácido valproico resultando en una ausencia del efecto terapéutico. Puede ser necesario ajustar la dosis de valproato cuando es administrado con rifampicina.

***Inhibidores de proteasa***

Los inhibidores de proteasa como lopinavir y ritonavir disminuyen el nivel plasmático del valproato cuando se administran concomitantemente.

***Colestiramina***

La colestiramina puede llevar a la disminución del nivel plasmático del valproato cuando se administran concomitantemente.

***Productos que contienen Estrógeno***

Los productos que contienen estrógeno, incluidos los contraceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar el aclaramiento del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato.

Generalmente, el valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de agentes estroprogestagénicos en mujeres que reciben anticoncepción hormonal.

**-Metamizol**

El metamizol puede disminuir los niveles séricos de valproato cuando es coadministrado, el cual puede resultar en una disminución potencial de la eficacia clínica de valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo) y considere monitorear los niveles séricos de valproato según corresponda.

**-Metotrexato**

Algunos informes de casos describen una disminución significativa en los niveles séricos de valproato después de la administración de metotrexato, con aparición de convulsiones. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo) y considerar monitorear los niveles séricos de valproato según corresponda.

**Otras interacciones*****Topiramato o acetazolamida***

La administración concomitante de valproato y topiramato o acetazolamida ha sido asociada con encefalopatía y/o hiperamonemia. Los pacientes tratados con esos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de la encefalopatía hiperamonémica.

***Riesgo de daño hepático***

Se debe evitar el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años debido al riesgo de toxicidad hepática (ver Sección 5 “Daño hepático severo” y “niños”).

El uso concomitante de valproato y terapia anticonvulsivante múltiple aumenta el

- ***riesgo de daño hepático, especialmente en niños pequeños (ver Sección 5 “Daño hepático severo” y “niños”).Cannabidiol***

En pacientes de todas las edades que reciben de forma concomitante cannabidiol en dosis de 10 a 25 mg/kg y valproato, los ensayos clínicos han informado de aumentos de ALT superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad en el 19% de los pacientes. Se debe realizar una vigilancia hepática adecuada cuando se utilice valproato de forma concomitante con otros anticonvulsivantes con potencial hepatotoxicidad, incluido el cannabidiol, y se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción de esta en caso de anomalías significativas de los parámetros hepáticos.

***Medicamentos conjugados con pivalato***

La administración concomitante de valproato y medicamentos conjugados con pivalato que disminuyen los niveles de carnitina (como cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam y pivampicillin) pueden desencadenar la aparición de hipocarnitinemia (ver sección Advertencias y precauciones Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia). No se recomienda la administración concomitante de estos medicamentos con valproato. Los pacientes en los que no se puede evitar la coadministración deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de hipocarnitinemia.

- ***Quetiapina***

La co-administración de valproato y quetiapina puede incrementar el riesgo de

neutropenia/leucopenia.

## **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 Contraindicaciones y Advertencias).

Teratogenicidad y efectos en el desarrollo de la exposición femenina y masculina

### Riesgo de exposición durante el embarazo relacionado con el valproato

#### **Se demostró que el valproato atraviesa la barrera placentaria tanto en especies animales como en humanos**

Riesgo de exposición relacionado al valproato durante el embarazo

En mujeres, tanto la monoterapia como la politerapia con valproato, incluidos otros antiepilépticos, son frecuentemente asociadas con resultados anormales del embarazo. Los datos disponibles muestran un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes y trastornos del neurodesarrollo tanto en la monoterapia como en la politerapia con valproato en comparación con la población no expuesta al valproato.

**En animales:** Se han demostrado efectos teratogénicos en los ratones, ratas y conejos.

### Riesgo para los hijos de padres tratados con valproato

Un estudio observacional retrospectivo sobre historias clínicas electrónicas en 3 países nórdicos europeos indica un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo (NDD, por sus siglas en inglés) en niños (de 0 a 11 años) nacidos de hombres tratados con valproato en el momento de la concepción en comparación con los tratados con lamotrigina o levetiracetam.

El riesgo acumulado ajustado de NDD osciló entre el 5,6 % y el 6,3 % en el grupo de valproato versus entre el 2,5 % y el 3,6 % en la exposición combinada de monoterapia con lamotrigina/levetiracetam. El cociente de riesgo (HR) ajustado agrupado para los NDD en general obtenido del metanálisis de los conjuntos de datos fue de 1,47 (IC del 95 %: 1,10, 1,96).

Debido a las limitaciones del estudio, no es posible determinar cuál de los subtipos de NDD estudiados (trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, trastorno de la comunicación, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos del movimiento) contribuye al aumento general del riesgo de NDD. Se necesitan más investigaciones. Las opciones terapéuticas alternativas y la necesidad de métodos anticonceptivos eficaces deben discutirse con los pacientes varones en edad fértil, al menos una vez al año (ver Advertencias).

#### **Malformaciones congénitas por exposición intrauterina**

Un metaanálisis (incluyendo registros y estudios de cohortes) mostró que alrededor del 11% de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con valproato durante el embarazo tenían malformaciones congénitas importantes. Esto es mayor que el riesgo de

malformaciones importantes en la población general (alrededor del 2-3%). El riesgo de malformaciones congénitas importantes en los niños después de la exposición en útero a la politerapia antiepiléptica, incluido el valproato, es mayor que el de la politerapia con fármacos antiepilépticos que no incluyen el valproato. Este riesgo depende de la dosis en la monoterapia con valproato, y los datos disponibles sugieren que depende de la dosis en la politerapia con valproato. Sin embargo, no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.

La información disponible muestra una mayor incidencia de malformaciones menores o mayores. Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino, craneostenosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a varios sistemas corporales.

La exposición al valproato en el útero también puede causar pérdida / deterioro de la audición debido a malformaciones del oído y / o nariz (efecto secundario) y / o toxicidad directa en la función auditiva. Los casos describen sordera tanto unilateral como bilateral o discapacidad auditiva. No se informaron resultados para todos los casos. Cuando se notificaron los resultados, la mayoría de los casos no se habían resuelto. El monitoreo de signos y síntomas de ototoxicidad es recomendado.

La exposición intrauterina al valproato puede provocar malformaciones oculares (incluidos colobomas, microftalmos). Estos han sido reportados junto con otras malformaciones congénitas. Estas malformaciones oculares pueden afectar la visión.

### **Trastornos del neurodesarrollo por exposición intrauterina**

Los datos han demostrado que la exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (incluido el del autismo) parece depender de la dosis cuando se usa valproato en monoterapia, pero no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no existe riesgo sobre la base de los datos disponibles.

Cuando el valproato se administra en politerapia con otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo, los riesgos de trastornos del neurodesarrollo en la descendencia también aumentaron significativamente en comparación con los de los niños de la población general o nacidos de madres epilépticas no tratadas.

El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad del riesgo durante todo el embarazo.

Los estudios en niños de preescolar que fueron expuestos al valproato en el útero muestran que hasta el 30-40% experimentan retraso en su desarrollo temprano como hablar y después caminar, bajas capacidades intelectuales, pocas habilidades del lenguaje (conversación y comprensión) y problemas de memoria.

El cociente intelectual en niños de edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición al valproato en el útero, fue en promedio 7-10 puntos más bajo que el de los niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir el papel de los factores de confusión, hay evidencia de niños expuestos al valproato para los que el riesgo de disfunción intelectual puede ser independiente del cociente intelectual de la madre.

Los datos son limitados en los resultados a largo plazo.

Los datos disponibles de un estudio realizado utilizando registros en Dinamarca mostró que

los niños expuestos a valproato en el útero incrementaron su riesgo del desorden del espectro autista (aproximadamente 3 veces) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces) comparado con la población del estudio que no fue expuesta.

Los datos disponibles de otro estudio realizado utilizando registros en Dinamarca mostraron que los niños expuestos al valproato en el útero incrementaron aproximadamente 1.5 veces el riesgo de desarrollar déficit de atención/desorden de hiperactividad (ADHD por sus siglas en inglés) comparado con la población del estudio que no fue expuesta.

### ***Si una mujer planea un embarazo***

Si está planeado tener un bebé, primero programe una cita con su médico. No deje de tomar Valpakine® o su método anticonceptivo, antes de haber hablado con su médico. Su médico le aconsejará.

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con valproato tienen riesgos importantes de defectos de nacimiento y problemas de desarrollo (trastornos de comportamiento y el aprendizaje) que pueden ser gravemente debilitantes.

Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, para que las opciones de tratamiento alternativo se puedan evaluar desde el principio.

Su especialista puede decidir que cambie la dosis de Valpakine® o que cambie a otro medicamento, o que deje su tratamiento con Valpakine® mucho tiempo antes de quedarse embarazada para asegurarse que su enfermedad está estable.

Consulte a su médico sobre la ingestión de ácido fólico cuando está intentando tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de aborto temprano que existe en todos los embarazos. Sin embargo, no es probable que se reduzca el riesgo de defectos de nacimiento asociados al uso de valproato.

### **Mujeres embarazadas**

Valproato como tratamiento para la epilepsia está contraindicado en el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado.

No deje de tomar Valpakine® a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar. Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada. Su médico le aconsejará.

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con valproato tienen riesgos importantes de defectos de nacimiento y problemas de desarrollo (trastornos de comportamiento y el aprendizaje) que pueden ser gravemente debilitantes.

Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, para que las opciones de tratamiento alternativo se puedan evaluar desde el principio. Durante el embarazo, las convulsiones tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el feto.

En circunstancias excepcionales, cuando Valpakine® sea la única opción de tratamiento durante el embarazo, usted será estrechamente monitorizada, tanto para el manejo de su enfermedad subyacente como para comprobar cómo se está desarrollando el feto. Usted y su pareja deben recibir asesoramiento y apoyo en relación con el embarazo y la exposición a valproato. Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico cuando está intentando tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y

de aborto temprano que existe en todos los embarazos. Sin embargo, no es probable que se reduzca el riesgo de defectos de nacimiento asociados al uso de valproato.

Si, a pesar de los riesgos conocidos de 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:

- Utilice la dosis efectiva más baja y divida la dosis diaria de valproato en varias dosis pequeñas que se tomarán a lo largo del día. El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento con el fin de evitar altas concentraciones plasmáticas pico.

#### ***-Productos que contienen Estrógeno***

El valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Sin embargo, los productos que contienen estrógeno, incluidos los contraceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar el aclaramiento del valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las crisis epilépticas o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender los productos que contienen estrógeno. Considerar monitorear los niveles séricos de valproato. (Ver Interacciones).

#### ***- Riesgos en el neonato***

Se han reportado casos excepcionales de síndrome hemorrágico en neonatos cuyas madres han tomado valproato de sodio durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación. También se ha reportado afibrinogenemia y puede ser mortal. Sin embargo, este síndrome debe distinguirse de la disminución de los factores de vitamina K inducida por fenobarbital e inductores enzimáticos.

Por lo tanto, en los neonatos se debe evaluar el recuento de plaquetas, el nivel plasmático de fibrinógeno, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.

Se han reportado casos de hipoglucemia en neonatos de madres que tomaron valproato durante el tercer trimestre del embarazo.

Se han reportado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo.

Puede aparecer síndrome de abstinencia (como, en particular, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperquinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre del embarazo.

#### **FERTILIDAD**

En mujeres que utilizan valproato se ha reportado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona (Ver Reacciones adversas). La administración de valproato también puede afectar la fertilidad en hombres (Ver Reacciones adversas).

En pocos casos en los cuales el valproato fue cambiado / discontinuado o se redujo la

dosis diaria, la disminución de la potencia en la fertilidad masculina fue reportado como reversible en la mayoría de los casos, pero no en todos, y las concepciones exitosas también se han observado.

### **Consejos importantes para los hombres**

Un estudio indicó un mayor riesgo de deterioro del desarrollo mental y / o motor en niños nacidos de padres tratados con valproato en el momento de la concepción, en comparación con lamotrigina o levetiracetam, otros medicamentos que se pueden usar para tratar su enfermedad. Si engendra un hijo mientras está en tratamiento con valproato, no se puede excluir el riesgo de deterioro del desarrollo mental y/o motor del niño.

Por lo tanto, como medida de precaución, su médico discutirá con usted el riesgo de engendrar un hijo si recibe tratamiento con valproato y los tratamientos alternativos disponibles para usted. En caso de que su médico y usted decidan comenzar el tratamiento con valproato o continuarlo, debe usar un método anticonceptivo eficaz.

Debe obtener citas regulares (al menos anuales) con su médico. Durante esta visita, su médico se asegurará de que reconozca el riesgo y las precauciones asociadas con el uso de valproato.

Asegúrese de leer la guía del paciente que recibirá de su médico. Su médico discutirá el Formulario Anual de Reconocimiento de Riesgos y le pedirá que lo firme y lo conserve.

### **LACTANCIA**

La excreción del valproato en la leche materna es escasa, con una concentración del 1% al 10% de los niveles séricos maternos. Se puede considerar la lactancia materna con base en la literatura y la experiencia clínica, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de Valpakine® y especialmente los trastornos hematológicos (ver Reacciones adversas).

### **CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA**

El paciente debe ser advertido del riesgo de somnolencia especialmente en casos de politerapia anticonvulsivante o asociación con benzodiazepinas (ver Interacciones).

### **REACCIONES ADVERSAS**

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS, si es aplicable: Muy frecuente  $\geq 10\%$ ; Frecuente  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; Poco Frecuente  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ; Rara  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; Muy rara  $< 0,01\%$ ; No conocida (frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

### **Trastornos congénitos, familiares y genéticos (ver Embarazo)**

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

- *Frecuente*: anemia, trombocitopenia (ver Precauciones).
- *Poco frecuente*: pancitopenia, leucopenia.
- *Rara*: deterioro de la médula ósea, incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.

#### **Investigaciones**

- *Rara*: disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas anormales de coagulación (tales como prolongación del tiempo de protrombina, tiempo de trombotestina activado parcial prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR

prolongado), (vea las secciones de Precauciones y Embarazo), deficiencia de biotina/ deficiencia de biotinidasa.

### **Trastornos del sistema nervioso**

- *Muy frecuente*: temblor
- *Frecuente*: trastorno extrapiramidal, estupor, somnolencia, convulsiones\*, pérdida de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, vértigo (en el caso de inyección intravenosa el vértigo puede ocurrir en el intervalo de unos cuantos minutos; y por lo general se resuelve espontáneamente en pocos minutos).
- *Poco frecuente*: coma\*, encefalopatía\*, letargo\* (ver abajo), parkinsonismo reversible, ataxia, parestesias, agravamiento de convulsiones (ver Advertencias).
- *Rara*: Demencia reversible asociada con atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo.

\*Estupor y letargia que a veces induce a coma transitorio/encefalopatía, fueron aislados o asociados a un incremento de la ocurrencia de convulsiones durante el tratamiento, y disminuyen con la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. La mayoría de estos casos se presentaron durante la terapia combinada (en particular, con fenobarbital o topiramato) o después de un aumento repentino de las dosis de valproato.

### **Trastornos oculares**

- *No conocido*: *diplopía (visión doble)*

### **Trastornos del oído y laberinto**

- *Frecuente*: pérdida de la audición.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales**

- *Poco frecuente*: derrame pleural.

### **Trastornos gastrointestinales**

- *Muy Frecuente*: náuseas.
- *Frecuente*: vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor abdominal superior, diarrea.
- *Poco frecuente*: pancreatitis, algunas veces mortal (ver Precauciones).

### **Trastornos renales y urinarios**

- *Frecuente*: *incontinencia urinaria*
- *Poco frecuente*: falla renal.
- *Rara*: enuresis, nefritis tubulointerstitial, síndrome de Fanconi reversible.

### **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

- *Frecuente*: hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionada a la dosis, trastornos de la uña y del blanco de la uña.
- *Poco frecuente*: angioedema, erupción, trastornos del cabello (tales como textura anormal, cambios de color, crecimiento anormal del cabello).
- *Rara*: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupción por medicamento con el síndrome de eosinofilia y síntomas sistémicos.

**Trastornos músculo esqueléticos y tejidos conectivos**

- *Poco frecuente*: disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con terapia prolongada con Valpakine®. El mecanismo por el cual Valpakine® afecta el metabolismo óseo no ha sido identificado.
- *Rara*: lupus eritematoso sistémico, rabdomiólisis (ver Precauciones).

**Trastornos endocrinos**

- *Poco frecuente*: síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética, hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acné, alopecia de patrón masculino, y / o aumento de andrógenos).
- *Rara*: hipotiroidismo.

**Trastornos del metabolismo y nutrición**

- *Frecuente*: hiponatremia, incremento de peso\*.
- \*Control cuidadoso por incremento de peso ya que es un factor para el síndrome ovárico poliquístico (ver Precauciones).
- *Rara*: hiperamonemia\*, obesidad.

\* Casos aislados y moderados de hiperamonemia sin cambios en la función hepática pueden ocurrir y no deben causar la discontinuación del tratamiento. Hiperamonemia asociada con síntomas neurológicos han sido también reportados. En tales casos deben considerarse investigaciones adicionales (ver Precauciones Trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia y pacientes con riesgo de hipocarnitinemia). Frecuencia no conocida: hipocarnitinemia (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones)).

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

- *Rara*: síndrome mielodisplásico.

**Trastornos vasculares**

- *Frecuente*: hemorragia (ver Precauciones y Embarazo).
- *Poco frecuente*: vasculitis.

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración**

- *Poco frecuente*: hipotermia, edema periférico no grave.

**Trastornos hepatobiliares**

- *Frecuente*: daño hepático (ver Contraindicaciones).

**Trastornos del sistema reproductivo y de las glándulas mamarias**

- *Frecuente*: dismenorrea.
- *Poco frecuente*: amenorrea.
- *Raros*: infertilidad masculina, ovarios poliquísticos.

**Trastornos psiquiátricos**

- *Frecuente*: estados confusionales, alucinaciones, agresión\*, agitación\*, problemas de atención\*.
- *Rara*: comportamiento anormal\*, hiperactividad psicomotora\*, problemas de aprendizaje\*.

\* Estos efectos adversos son observados principalmente en la población pediátrica.

Población pediátrica:

El perfil de seguridad de valproato en la población pediátrica es comparable al de los adultos, pero algunas reacciones adversas son más graves o se observan principalmente en la población pediátrica. Hay un riesgo particular de daño hepático severo en bebés y niños pequeños especialmente en niños menores de 3 años. Los niños pequeños presentan en particular riesgo de pancreatitis. Estos riesgos disminuyen con la edad. Trastornos psiquiátricos tales como agresión, agitación, alteración de la atención, comportamiento anormal, trastornos psicomotores, hiperactividad y trastorno del aprendizaje se observan principalmente en la población pediátrica.

## **SOBREDOSIS**

### ***Signos y síntomas***

Los signos de sobredosis masiva aguda generalmente incluyen coma con hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis y deterioro de la función respiratoria, acidosis metabólica, hipotensión y colapso/shock circulatorio.

Las muertes han ocurrido como consecuencia de una sobredosis masiva, no obstante, por lo general el resultado es favorable.

Se han reportado convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados y casos de hipertensión intracraneana asociada a edema cerebral.

El contenido de sodio en las formulaciones de valproato puede conducir a hipernatremia en caso de sobredosis.

### ***Tratamiento***

El manejo hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático: se puede usar lavado gástrico hasta 10 a 12 horas después de la ingestión, vigilancia cardio- respiratoria.

En caso de sobredosis de valproato que provoque hiperamonemia, se puede administrar carnitina por vía intravenosa para intentar normalizar los niveles de amoníaco. En algunos casos aislados se ha utilizado con éxito naloxona.

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

**INTERFERENCIAS CON PRUEBAS DE LABORATORIO:** Dado que el valproato se excreta principalmente a través de los riñones parcialmente en forma de cuerpos cetónicos, la prueba de excreción de cuerpos cetónicos puede dar un falso positivo en pacientes diabéticos.

## **DATOS DE SEGURIDAD NO CLÍNICOS**

### **TOXICIDAD REPRODUCTIVA Y DEL DESARROLLO**

Se han demostrado efectos teratogénicos (malformaciones de sistemas de múltiples órganos) en ratones, ratas, y conejos.

En la literatura publicada, se han notificado anomalías de comportamiento en la primera generación de descendientes de ratones y ratas después de la exposición en el útero a dosis / exposiciones clínicamente relevantes de valproato. En ratones, también se han observado cambios de comportamiento en las generaciones 2 y 3, aunque menos pronunciadas en la 3ra generación, después de una exposición aguda en el útero de la primera generación. La relevancia de estos hallazgos para los humanos es desconocida.

### **Deterioro de la fertilidad**

En estudios de toxicidad sub-crónica/crónica, se notificaron anomalías testiculares de degeneración/atrofia o espermatogénesis y una disminución en el peso de los testículos en ratas adultas y perros después de la administración oral a partir de dosis de 400 mg/kg/día y 150 mg/kg/día, respectivamente con NOAEL (Nivel de evento adverso no observable) asociados para hallazgos testiculares de 270 mg/kg/día en ratas adultas y 90 mg/kg/día en perros adultos.

En un estudio de fertilidad en ratas, valproato a dosis de hasta 350 mg/kg/día no alteró el rendimiento reproductivo masculino. En ratas juveniles, sólo se observó una disminución en el peso de los testículos a dosis superiores a la dosis máxima tolerada (de 240 mg/kg/día por vía intraperitoneal o intravenosa) y sin cambios histopatológicos asociados. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores masculinos en dosis toleradas (hasta 90 mg/kg/día). Se desconoce la relevancia de los hallazgos testiculares para la población pediátrica.

### PRESENTACIONES

Caja de 20 y 40 comprimidos.

No todas las presentaciones comerciales están disponibles en todos los países.

### CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura no mayor a 30°C

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

### Manuf.: sanofi-aventis, S.A.

Crta. C-35 – La Batlloria a Hostalric, Km 63,09 17404 – Riells  
i Viabrea (Girona) – España

IMP./DIST. Por:

**Bolivia:** Quimiza Ltda – Q.F. Brenda A. Ríos Méndez. Venta bajo receta médica.

**sanofi-aventis del Ecuador S.A.**, Quito-Ecuador. Venta con receta médica.

**sanofi-aventis de Guatemala S.A.**

**Titular para República Dominicana:** Sanofi-Aventis de la República Dominicana S.A.

### Referencias:

CCDS V29 LRC 20 agosto 2020

CCDS V30 LRC 10 diciembre 2020

CCDS V31 LRC 14 enero 2021

CCDS V32 LRC 18 marzo 2021

CCDS V33 LRC 22 Julio 2021

CCDS V34 LRC 02 octubre 2021

Sanofi, CCDS V35 LRC 17 marzo 2022

Sanofi, CCDS V36 LRC 15 diciembre 2022

### Revisión Local:

27/Diciembre/2022