

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Acido Valproico Seacross 100 mg/ml solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 100 mg de valproato sódico.

Cada vial de 3 ml contiene 300 mg de valproato sódico.

Cada vial de 4 ml contiene 400 mg de valproato sódico.

Excipiente con efecto conocido

Cada ml contiene aproximadamente 13,9 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión

Solución transparente e incolora, con un pH de 7,0-9,0 y una osmolalidad de 1.400-1.900 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Acido Valproico Seacross está indicado en pacientes con epilepsia que han sido tratados satisfactoriamente con dosis orales de medicamentos que contienen valproato sódico y en los que temporalmente no es posible una nueva administración oral o para situaciones de emergencia en las que es necesaria una dosis de carga rápida, para el tratamiento de:

- crisis generalizadas en forma de ausencias, crisis mioclónicas y crisis tónico-clónicas,
- crisis generalizadas focales y secundarias

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Se debe ajustar la dosis diaria según la edad y el peso corporal.

La dosis diaria media recomendada durante el tratamiento a largo plazo es:

Niños (de 28 días de edad a 11 años): 20-30 mg de valproato sódico por kg de peso corporal

Adolescentes (de 12 a 17 años): 25 mg de valproato sódico por kg de peso corporal

Adultos (≥ 18 años): 20 mg de valproato sódico por kg de peso corporal

Adolescentes y adultos:

Los pacientes ya tratados satisfactoriamente con valproato sódico oral pueden continuar con su dosis actual entre 4 y 6 horas después de la última dosis oral:

- bien mediante perfusión continua durante 24 horas;
- o dividido en 4 perfusiones de una hora al día.

Los pacientes que aún no estén en tratamiento con valproato sódico pueden recibir 10 mg/kg en inyección intravenosa lenta durante 3-5 minutos, seguida de una perfusión continua a razón de 1 mg/kg/h (hasta un máximo de 25 mg/kg/día) comenzando 30 minutos después de finalizar el bolo.

La determinación del nivel plasmático de valproato sódico puede considerarse en casos en los que no pueda conseguirse un control adecuado de los ataques epilépticos, o se sospechen reacciones adversas.

La reanudación del tratamiento con una formulación oral debe considerarse tan pronto como sea posible.

Población pediátrica

Las necesidades diarias de los niños suelen oscilar entre 20 y 30 mg/kg/día. Si no se consigue un control adecuado dentro de este intervalo, la dosis puede aumentarse hasta 40 mg/kg/día, pero sólo en pacientes en los que puedan controlarse los niveles plasmáticos de ácido valproico.

Niñas y mujeres en edad fértil

Valproato se debe iniciar y supervisar 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 no sean efectivos o tolerados (ver secciones 4.4 y 4.6).

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

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

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

Varones

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

Uso en pacientes de edad avanzada

Aunque la farmacocinética del valproato se modifica en los pacientes de edad avanzada, su importancia clínica es limitada y la dosis debe determinarse en función del control de las crisis. El volumen de distribución aumenta en estos pacientes y, debido a la disminución de la unión a la albúmina sérica, aumenta la proporción de fármaco libre. Esto afectará a la interpretación clínica de los niveles plasmáticos de ácido valproico.

En pacientes con insuficiencia renal

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

Forma de administración

Acido Valproico Seacross es para inyección por vía intravenosa o perfusión. Cada vial de ácido valproico es para inyección de dosis única.

Este medicamento no debe administrarse por la misma vía intravenosa que otros aditivos intravenosos. La solución intravenosa es adecuada para perfusión en envases de polipropileno, polietileno o vidrio.

Acido valproico puede administrarse por inyección intravenosa lenta directa o por perfusión utilizando una vía intravenosa separada con cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa al 5%.

Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Acido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:

- en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado (ver secciones 4.4 y 4.6).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Hipersensibilidad a valproato sódico o a alguno de los excipientes en la lista de la sección 6.1.
- Enfermedad hepática activa.
- Antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con fármacos
- Porfiria.
- El valproato está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos provocados por mutaciones en el gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa γ (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y en niños menores de 2 años de edad en los que se sospecha que padecen un trastorno relacionado con la POLG (ver sección 4.4).
- Pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea (ver sección 4.4).
- Pacientes con deficiencia sistémica primaria de carnitina sin corregir (ver sección 4.4)
Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia)
- Uso concomitante con Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.5)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Programa de Prevención de Embarazos

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

Acido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento para la epilepsia

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

Condiciones del Programa de Prevención de Embarazos:

El prescriptor se debe asegurar que

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

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

Niñas

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

Test de embarazo

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

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil a las que se les prescriba valproato deben usar métodos anticonceptivos efectivos, sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con valproato. A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe aconsejar sobre anticoncepción, si no están usando métodos anticonceptivos efectivos. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente una forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, que incluya un método de barrera. Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, al elegir el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento con las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

Productos que contienen estrógenos

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

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

Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

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

Planificación del embarazo.

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 deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción (ver sección 4.6). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

En caso de embarazo

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

El farmacéutico se debe asegurar que

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

Material Informativo de Seguridad

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

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

Uso en pacientes varones

Un estudio observacional retrospectivo sugiere un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neuronal (NDDs) en niños nacidos de varones tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los nacidos de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam (ver sección 4.6).

Como medida de precaución, los prescriptores deben informar a los pacientes varones sobre este riesgo potencial (ver sección 4.6) y discutir la necesidad de considerar métodos anticonceptivos efectivos, incluso para una pareja femenina, mientras se utiliza valproato y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento. Los pacientes varones no deben donar espermatozoides durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento.

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

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

Retirada del tratamiento

La interrupción del tratamiento puede provocar una recaída inmediata de los síntomas subyacentes; por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se considere la posibilidad de retirarlo.

Agentes carbapenémicos

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

Daño hepático grave:

Condiciones de aparición:

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

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

Síntomas:

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

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

Son una indicación para la retirada inmediata del fármaco.

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

Detección:

La función hepática debe ser evaluada antes de empezar el tratamiento, monitorizándola luego, periódicamente, durante los 6 primeros meses del mismo, especialmente en aquellos que parecen tener mayor riesgo, y en aquellos con historia previa de enfermedad hepática. En caso de cambios en los medicamentos concomitantes (aumento de dosis o adiciones) que se sabe que afectan al hígado, debe reiniciarse la monitorización hepática según corresponda (ver también sección 4.5 sobre riesgo de daño hepático con salicilatos, otros anticonvulsivantes incluyendo cannabidiol).

Como ocurre con la mayoría de los antiepilépticos, es frecuente un aumento de las enzimas hepáticas, sobre todo al inicio del tratamiento; también son transitorios.

En estos pacientes se recomiendan investigaciones biológicas más exhaustivas (incluida la tasa de protrombina); puede considerarse una reducción de la dosis cuando sea apropiado y las pruebas deben repetirse según sea necesario.

Entre los exámenes habituales los más significativos son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas, especialmente la tasa de protrombina.

La confirmación de una tasa de protrombina anormalmente baja, sobre todo asociada a otras anomalías biológicas (reducción significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación; incremento del nivel de bilirrubina y elevación de las transaminasas) exige la suspensión del tratamiento con valproato.

A título de precaución, y en caso de que sean administrados concomitantemente, los salicilatos deben ser suspendidos, dado que utilizan la misma vía metabólica.

Pancreatitis

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

Ideación y comportamiento suicida

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con fármacos antiepilépticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de sufrir ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento de riesgo para valproato. Por lo tanto, se debe vigilar a los pacientes para detectar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida, y se debe valorar el tratamiento adecuado. Se debe avisar tanto a los pacientes como a los cuidadores acerca de la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

Alcohol

Durante el tratamiento los pacientes no deberán ingerir alcohol.

Niños

Cuando se prescriba valproato, se recomienda administrarlo en monoterapia en niños menores de 3 años; sin embargo, debe sopesarse el beneficio potencial de valproato frente al riesgo de insuficiencia hepática o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.4 Daño hepático grave y ver también la sección 4.5).

Debe evitarse el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años a causa del riesgo de toxicidad hepática (ver también sección 4.5).

Pruebas hematológicas

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario reducir la dosificación. Dado que la monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ser equívoca, la dosis debe ajustarse con arreglo a la supervisión clínica (ver secciones 4.2 y 5.2).

Lupus eritematoso sistémico

Aunque durante la administración de valproato sólo en casos excepcionales se han detectado trastornos inmunitarios, debe sopesarse el beneficio potencial de valproato frente al riesgo potencial en pacientes con lupus eritematoso sistémico (ver también sección 4.8).

Hiperamonemia

Cuando se sospeche una deficiencia enzimática del ciclo de la urea deben realizarse exámenes metabólicos antes del tratamiento por el riesgo de hiperamonemia con el uso de valproato.

Pacientes diabéticos

El valproato se elimina principalmente por vía renal, en parte en forma de cuerpos cetónicos; esto puede dar falsos positivos en los análisis de orina de posibles diabéticos.

Aumento de peso

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

Pacientes en los que se sospecha o que presentan enfermedad mitocondrial

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

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

Trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia:

Cuando se sospeche una deficiencia enzimática del ciclo de la urea, deben realizarse exámenes metabólicos antes del tratamiento por el riesgo de hiperamonemia con el uso de valproato (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia

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

Debe advertirse a los pacientes que informen inmediatamente de cualquier signo de hiperamoniemia como ataxia, alteración de la consciencia y vómitos. Debe considerarse la administración de suplementos de carnitina cuando se observen síntomas de hipocarnitinemia. Los pacientes con deficiencia primaria de carnitina sistémica y con hipocarnitinemia corregida sólo pueden ser tratados con valproato si los beneficios del tratamiento con valproato superan los riesgos en estos pacientes y no existe alternativa terapéutica. En estos pacientes, se debe realizar una monitorización de la carnitina. Se debe advertir a los pacientes con una deficiencia subyacente de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo II del mayor riesgo de rbdomiólisis al tomar valproato. En estos pacientes, se debe considerar la administración de suplementos de carnitina. Ver también secciones 4.5, 4.8 y 4.9.

Agravamiento de las convulsiones

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

Acido Valproico Seacross contiene sodio

Este medicamento contiene 13,9 mg de sodio por ml, equivalente a 0,7 % de la ingesta diaria máxima de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de acido valproico sobre otros farmacos

Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiacepinas

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

En particular, un estudio clínico ha sugerido que la adición de olanzapina al tratamiento con valproato puede aumentar significativamente el riesgo de ciertos acontecimientos adversos asociados a la olanzapina.

Litio

Valproato no tiene efecto sobre los niveles séricos de litio.

Fenobarbital

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

Primidona

Valproato aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona con intensificación de sus efectos adversos (como sedación); estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación y ajustar la dosificación cuando proceda.

Fenitoína

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

Carbamazepina

Se ha descrito que la administración conjunta de valproato y carbamazepina causa toxicidad clínica, ya que el valproato puede potenciar los efectos tóxicos de la carbamazepina. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación y ajustar la dosificación cuando proceda.

Lamotrigina

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

Zidovudina

Valproato puede incrementar la concentración plasmática de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco. Puede ser necesario reducir la dosis de zidovudina.

Felbamato

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

Bupropión (sustrato 2B6)

Un estudio realizado en 5 pacientes demostró que el AUC del metabolito activo del bupropión casi se duplicaba cuando el bupropión se administraba conjuntamente con valproato. En un paciente se observó un aumento de los niveles de valproato de casi el 30%.

Olanzapina

El ácido valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la olanzapina. En un estudio retrospectivo en niños que tomaron ácido valproico, olanzapina o ambos medicamentos al mismo tiempo, la combinación pareció aumentar la hepatotoxicidad (ver sección 4.4). Valproato reduce las concentraciones de olanzapina en adultos (en torno a un 50%), lo que podría asociarse a un retorno de la psicosis. El mecanismo que subyace a esta interacción sigue siendo desconocido.

Rufinamida

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

Propofol

El ácido valproico puede incrementar los niveles en sangre de propofol no conjugado. En estudios clínicos, la dosis de propofol necesaria para la anestesia general en pacientes tratados con ácido valproico fue aproximadamente un 25-35% inferior a la de los que no tomaban ácido valproico. Cuando se administra conjuntamente con valproato, debe considerarse una reducción de la dosis de propofol.

Nimodipino

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

Anticoagulantes dependientes de la vitamina K

El efecto anticoagulante de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos puede aumentar tras el desplazamiento de los sitios de unión a proteínas plasmáticas por el ácido valproico. Debe vigilarse estrechamente el tiempo de protrombina.

Etosuximida

Valproato inhibe el metabolismo de la etosuximida, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos. Los pacientes que reciben valproato y etosuximida deben ser monitorizados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambos fármacos.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Riesgo de reducción de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia del anticonvulsivante.

Aztreonam

Debido a la disminución de la concentración plasmática de ácido valproico, existe riesgo de crisis epilépticas.

Vigilancia clínica, dosificación plasmática y posible adaptación de la dosis del anticonvulsivante durante el tratamiento antiinfeccioso y tras la interrupción del mismo.

Zonisamida

Aumento de la hiperamonemia, con aumento del riesgo de encefalopatía.

Control clínico y biológico regular.

Efectos de otros fármacos sobre ácido valproico

Los antiepilépticos con efecto inductor de enzimas (incluidos *fenitoína, fenobarbital y carbamazepina*) reducen las concentraciones séricas de ácido valproico. En caso de tratamiento de combinación, las dosis deben ajustarse en función de la respuesta clínica y de los niveles plasmáticos.

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

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

Mefloquina y cloroquina aumentan el metabolismo del ácido valproico y tienen un efecto convulsivo. Pueden reducir el umbral convulsivo, por lo que pueden producirse convulsiones epilépticas en casos de terapia combinada. Puede ser necesario ajustar la dosis de valproato en consecuencia.

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

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

Agentes carbapenémicos

La administración de ácido valproico junto con **agentes carbapenémicos** disminuye los niveles plasmáticos de ácido valproico en un 60-100% en aproximadamente dos días. Debido al rápido comienzo y el grado de disminución, la administración conjunta de agentes carbapenémicos a pacientes estabilizados con ácido valproico no es aconsejable y debe evitarse (ver sección 4.4). Si no puede evitarse el tratamiento con estos antibióticos, debe realizarse una estrecha monitorización del nivel de valproato en sangre.

Colestiramina

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

Rifampicina

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

Inhibidores de la proteasa

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

Metamizol

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

Metotrexato

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

Otras interacciones

Riesgo de daño hepático

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

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

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

Se recomienda precaución al utilizar valproato en combinación con antiepilépticos más recientes cuya farmacodinámica puede no estar bien establecida.

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

Quetiapina (sustrato de CYP2C9)

La administración conjunta de valproato y quetiapina puede incrementar el riesgo de neutropenia/leucopenia. No se ha observado ninguna interacción farmacocinética significativa entre quetiapina y valproato en un estudio de interacción in vivo.

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

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

Sin embargo, el valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de agentes estroprogestagenos en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

Medicamentos conjugados con pivalato

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y mujeres en edad fértil

Tratamiento para la epilepsia

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

Teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo por exposición en el útero

Riesgo de exposición a valproato durante el embarazo

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

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

Malformaciones congénitas por exposición en el útero

Un meta-análisis (que incluye registros y estudios cohorte) mostró que alrededor del 11% de los niños de madres epilépticas expuestas a valproato en monoterapia durante el embarazo tuvieron malformaciones congénitas mayores. Este riesgo de malformaciones mayores es más alto que el de la población general (del 2-3%).

El riesgo de malformaciones congénitas mayores en los niños después de la exposición en el *útero* a politerapia antiepiléptica, incluyendo valproato, es mayor que el de la politerapia con medicamentos antiepilépticos que no incluyen valproato.

Este riesgo es dosis dependiente en monoterapia con valproato, y los datos disponibles sugieren que es dosis dependiente en politerapia con valproato. Sin embargo, no se ha podido establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo.

Los datos disponibles muestran un aumento de la incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos de malformaciones más frecuentes incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneostenosis, defectos cardíacos, urogenitales y renales, en las extremidades (que incluye aplasia bilateral del radio), y anomalías múltiples que implican a varios sistemas del organismo.

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

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

Trastornos del desarrollo neurológico por exposición en el útero

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

El periodo gestacional exacto de riesgo para estos efectos no está claro y no se puede excluir la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo.

Cuando valproato se administra en monoterapia, los estudios en niños en edad preescolar expuestos a valproato *en el útero* muestran que hasta el 30-40% experimentan retrasos en el desarrollo temprano como hablar y caminar más tarde, menor capacidad intelectual, pobre habilidad en el lenguaje (expresivo y comprensivo) y problemas de memoria.

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

Existen datos limitados de los resultados a largo plazo.

Los datos disponibles de un estudio basado en la población muestran que los niños expuestos a valproato *en el útero* tienen un riesgo mayor de trastornos del espectro autista (aproximadamente 3 veces) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces) comparado con la población no expuesta en el estudio.

Los datos disponibles de otro estudio basado en la población muestran que los niños expuestos a valproato *en el útero* tienen un riesgo mayor de desarrollar trastorno por déficit de atención / hiperactividad (ADHD) (aproximadamente 1,5 veces) comparado con la población no expuesta en el estudio.

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

Si una mujer planea un embarazo

Si una mujer planea quedarse embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe reevaluar el tratamiento con valproato y considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción (ver sección 4.4). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Mujeres embarazadas

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

Si una mujer en tratamiento con valproato se queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas 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 eficaz y dividir la dosis diaria de valproato en varias dosis menores para tomar a lo largo del día. El uso de formulaciones de liberación prolongada es preferible a otras formulaciones para evitar concentraciones plasmáticas máximas elevadas (ver sección 4.2).

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

Mujeres en edad fértil

Productos que contienen estrógenos

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

Riesgo en el neonato

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

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

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

dejaron de tomar valproato durante más de 3 meses antes de la concepción (es decir, permitiendo una nueva espermatogénesis sin exposición al valproato).

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

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

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las molestias gastrointestinales que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento, aunque normalmente desaparecen a los pocos días sin interrumpir el tratamiento. Por lo general, estos problemas pueden superarse tomando valproato con o después de las comidas o utilizando valproato con recubrimiento entérico.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por frecuencia y Clasificación por Órganos y Sistemas

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia CIOMS, cuando sea aplicable:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de Órganos y Sistemas	Incidencia	Reacción adversa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Raras	Síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, trombocitopenia (ver sección 4.4)
	Poco frecuentes	Pancitopenia, leucopenia
	Raras	Insuficiencia de la médula ósea incluyendo aplasia pura de globulos rojos, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilización, acné, alopecia de patrón masculino y/o andrógenos elevados)
	Raras	Hipotiroidismo (ver sección 4.6)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes	Hiponatremia, aumento de peso
	Raras	Hiperamonemia (ver sección 4.4), obesidad.
	Frecuencia no conocida	Hipocarnitinemia (ver secciones 4.3 y 4.4).
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Estado de confusión, alucinaciones, agresividad, agitación, trastornos de la atención
	Raras	Comportamiento anormal, hiperactividad psicomotora, trastornos del aprendizaje
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Tremblor
	Frecuentes	Trastornos extrapiramidales, estupor, somnolencia, convulsiones, fallo de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, sensación de náuseas o mareo
	Poco frecuentes	Coma, encefalopatía, letargo, parkinsonismo reversible, ataxia, parestesia
	Raras	Demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo, diplopía, sedación
Trastornos del oído y laberinto	Frecuentes	Sordera
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia (ver sección 4.4 y 4.6).
	Poco frecuentes	Vasculitis, principalmente vasculitis leucocitoclástica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor en la

Clase de Órganos y Sistemas	Incidencia	Reacción adversa
		parte superior del abdomen, diarrea
	Poco frecuentes	Pancreatitis, a veces letal, que requiere la interrupción precoz del tratamiento (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Lesión hepática (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hipersensibilidad, enfermedades de las uñas y del lecho ungueal, alopecia transitoria y/o relacionada con la dosis
	Poco frecuentes	Angioedema, erupción, trastornos del pelo (como textura anormal, cambios de color, crecimiento anormal del pelo).
	Raras	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, Síndrome DRESS (Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con valproato
	Raras	Lupus eritematoso sistémico (ver sección 4.4), rabdomiólisis (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Incontinencia urinaria
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal
	Raras	Enuresis, nefritis tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversible (un defecto de la función tubular renal proximal que da lugar a glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y uricosuria) asociado al tratamiento con valproato, pero el mecanismo de acción aún no está claro
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Dismenorrea
	Poco frecuentes	Amenorrea
	Raras	Infertilidad masculina (ver sección 4.6), ovario poliquístico
	Muy raras	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Hipotermia, edema periférico no grave
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso
	Raras	Disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas de coagulación anómalas (como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR prolongado), déficit de biotina/déficit de biotinidasa

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Pancitopenia, leucopenia. El cuadro hemático volvió a la normalidad al suspender el fármaco.

Se han comunicado casos aislados de reducción del fibrinógeno en sangre y/o aumento del tiempo de protrombina, generalmente sin signos clínicos asociados y particularmente con dosis altas (Valproato tiene un efecto inhibitor sobre la segunda fase de la agregación plaquetaria). La aparición espontánea de hematomas o hemorragias es una indicación para la retirada de la medicación en espera de investigaciones (ver también sección 4.6).

Deficiencia de Factor VIII / Von Willebrand.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Aumento de peso debe ser monitorizado cuidadosamente al tratarse de un factor de riesgo para el síndrome del ovario poliquístico (ver sección 4.4).

Hiperamonemia: Casos de hyperammonaemia aislada y moderada sin cambios en la función hepática pueden ocurrir con frecuencia y no deben causar la interrupción del tratamiento. Sin embargo, pueden presentarse clínicamente como vómitos, ataxia y aumento de la nubosidad de la conciencia. Si aparecen estos síntomas, debe interrumpirse el tratamiento con valproato.

También se ha notificado hiperamonemia asociada a síntomas neurológicos (ver sección 4.4). En estos casos, debe considerarse la realización de exploraciones adicionales.

Trastornos psiquiátricos:

Agresión, agitación, alteración de la atención, comportamiento anormal, hiperactividad psicomotriz, trastorno del aprendizaje: Estas reacciones adversas han sido principalmente observadas en la población pediátrica.

Puede producirse un aumento del estado de alerta, que suele ser beneficioso, pero ocasionalmente se han descrito agresividad, hiperactividad y trastornos del comportamiento.

Trastornos del sistema nervioso:

Ocasionalmente se ha notificado sedación, generalmente en combinación con otros anticonvulsivantes. En monoterapia se produjo al principio del tratamiento en raras ocasiones y suele ser transitoria.

Estupor, convulsiones, coma, letargo: Se han descrito raros casos de letargo y confusión, que en ocasiones evolucionan hacia el estupor, a veces con alucinaciones o convulsiones asociadas. En muy raras ocasiones se ha observado encefalopatía y coma. Estos casos se han asociado a menudo con una dosis inicial demasiado alta o un aumento de la dosis demasiado rápido, o con el uso concomitante de otros anticonvulsivantes, especialmente fenobarbital o topiramato. Suelen ser reversibles con la retirada del tratamiento o la reducción de la dosis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionada con la dosis: Normalmente, el pelo vuelve a crecer en seis meses, aunque puede volverse más rizado que antes.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con valproato. El mecanismo por el cual valproato afecta al metabolismo óseo se desconoce.

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis accidental y deliberada de valproato. Con concentraciones plasmáticas de hasta 5 ó 6 veces los niveles terapéuticos máximos, es improbable que se produzcan otros síntomas aparte de náuseas, vómitos y mareos.

Los signos de sobredosis masiva, es decir, una concentración plasmática de 10 a 20 veces los niveles terapéuticos máximos, suelen incluir depresión del CNS o coma con hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis, deterioro de la función respiratoria, acidosis metabólica, hipotensión y colapso circulatorio/shock.

Se han descrito fallecimientos tras una sobredosis masiva; no obstante, en general el desenlace es favorable.

No obstante, los síntomas pueden ser variables y se han descrito convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados. (ver también sección 5.2). Se han comunicado casos de hipertensión intracraneal asociada a edema cerebral.

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

Manejo:

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

El tratamiento hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático: lavado gástrico, monitorización cardiorrespiratoria. La hemodiálisis y la hemoperfusión se han utilizado con éxito.

La naloxona también se ha utilizado en algunos casos aislados. En caso de sobredosis masiva, se han utilizado con éxito la hemodiálisis y la hemoperfusión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, Derivados de ácidos grasos, Código ATC: N03AG01

El valproato sódico es un anticonvulsivante.

El mecanismo de acción más probable del valproato es la potenciación de la acción inhibitoria del ácido gamma aminobutírico (GABA) a través de una acción sobre la síntesis ulterior o el metabolismo ulterior del GABA.

En algunos estudios *in vitro*, se ha demostrado que el valproato sódico estimula la reproducción del virus HIV. No obstante, este efecto es modesto, variable, no está relacionado con la dosis ni se ha documentado en hombres.

Aunque no se ha realizado ningún estudio clínico doble ciego aleatorizado, el valproato por vía IV ha demostrado, en estudios abiertos prospectivos y retrospectivos publicados, ser eficaz para resolver el Status Epilepticus en pacientes en los que previamente han fracasado los tratamientos convencionales de primera línea, como las benzodiacepinas y la fenitoína.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Transferencia placentaria (ver sección 4.6)

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

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

La semivida del valproato es de 8 a 20 horas aproximadamente.

En los niños suele ser más corta.

El rango terapéutico eficaz notificado para los niveles plasmáticos de ácido valproico es de 40-100 mg/l (278-694 micromoles/l). Este intervalo notificado puede depender de la hora de la toma de muestras y de la presencia de medicación conjunta. El porcentaje de fármaco libre (no unido) suele situarse entre el 6% y el 15% de los niveles plasmáticos totales. Puede producirse una mayor incidencia de efectos adversos con niveles plasmáticos por encima del intervalo terapéutico eficaz.

Los efectos farmacológicos (o terapéuticos) del valproato pueden no estar claramente correlacionados con los niveles plasmáticos totales o libres (no unidos) de ácido valproico.

Metabolismo

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

Pacientes pediátricos

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

Toxicidad para la reproducción

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

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

En estudios de toxicidad a dosis repetidas, se notificaron degeneración/atrofia testicular o anomalías en la espermatogénesis y una disminución del peso de los testículos en ratas y perros adultos después de la administración oral a dosis de 1.250 mg/kg/día y 150 mg/kg/día, respectivamente.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Edetato disódico

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Acido Valproico Seacross no debe administrarse por la misma vía intravenosa que otros aditivos intravenosos.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Si abrir: 3 años.

Tras dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 96 horas a 2-8 °C y a 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones de conservación antes de su uso son

responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 3 ml o 4 ml en vial de vidrio y tapón de goma de bromobutilo con junta de aluminio y tapón de plástico de tipo flip-off.

Envase de 5 viales.

Puede que solamente esten comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para perfusión, el producto puede diluirse en cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o en solución de glucosa al 5% para perfusión.

Antes de utilizar ácido valproico, la solución inyectable y la solución diluida deben inspeccionarse visualmente. Sólo deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas.

El contenido del vial es para un solo uso.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Seacross Pharma (Europe) Limited
POD 13, The Old Station House
15A Main Street, Blackrock
Dublin, A94 T8P8
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.007

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

Diciembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2024

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