

Information on the risks of valproate use in female patients and pregnant women.

Contraception and pregnancy prevention

Read this booklet carefully before any prescription of valproate to female patients.

This booklet is a risk minimization measure part of the valproate Pregnancy Prevention Program aimed at minimizing pregnancy exposure during treatment with valproate.

Information about valproate use can also be found on-line at <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/>

<It is recommended that pregnant women taking valproate are enrolled in a registry capturing the use of antiepileptic drugs during pregnancy or any similar data collection exercise at a national level (according to each country decision)

CONTENT

Purpose of this Guide

Executive summary

- 1. Information on congenital malformations and developmental disorders**
 - Congenital malformations
 - Developmental disorders
- 2. The role of different Health-care Professionals (HCPs)**
- 3. Conditions of valproate prescription: pregnancy prevention program**
- 4. Treatment of female patients with valproate**
 - Female patient – first prescription
 - Women of childbearing potential who are not planning a pregnancy
 - Women of childbearing potential who are planning a pregnancy
 - Women with an unplanned pregnancy
- 5. Switching or discontinuing valproate**
 - Patients with epilepsy

PURPOSE OF THIS GUIDE

This Guide for healthcare professionals (HCPs) is an educational tool part of the **valproate Pregnancy Prevention Program**, which targets both healthcare professionals and patients. Its objective is to provide information about the teratogenic risks associated with the use of valproate during pregnancy, the actions necessary to minimize the risks to your patients, and to ensure your patient has an adequate level of understanding of the risk.

It provides up-to-date information about the risks of **congenital malformations** and **neuro-developmental disorders** in children exposed to valproate during pregnancy.

The nature of the risks for children exposed to valproate during pregnancy are the same irrespective of the indication for which valproate has been prescribed. Therefore, the risk minimization measures described in this Guide apply to the use of valproate regardless of the indication.

HCPs targeted by this Guide include but are not limited to: Specialist involved in the treatment of epilepsy, Neurologist, General Practitioners, Gynecologists / Obstetricians, Midwives, Nurses and Pharmacists, and others if applied.

The valproate educational tools developed specifically for girls and women of childbearing potential treated with valproate comprise:

- The Patient Guide
- The Annual Risk Acknowledgement Form, and
- The Patient Card.

Use this booklet together with the Patient Guide.

You should give a copy of the **Patient Guide** to all your female patients treated with valproate - girls and women of child bearing potential (or their parents / legal guardian or caregiver for patients who are minors or without the capacity to make an informed decision).

You should use the **Annual Risk Acknowledgement Form**, and properly document such use, at initiation of treatment with valproate, during each annual review of valproate treatment by the specialist, and in the case of any pregnancy that might occur whilst on treatment.

You should give the **Patient Card** to your female patients each time valproate is dispensed.

For patients who are minors or without the capacity to make an informed decision, provide the information and advice on effective methods of contraception and on the use of valproate during pregnancy to their parents / legal guardian / caregiver and make sure they clearly understand the content.

Please read the most up-to-date version of the Summary of Product Characteristics before prescribing valproate.

EXECUTIVE SUMMARY

Valproate contains valproic acid which, when administered during pregnancy, is associated with an:

- Increased risk of congenital malformations
- Increased risk of developmental disorders.

SPECIALISTS AND GENERAL PRACTITIONERS*:

Valproate may be initiated in female children only if other treatments are ineffective or not tolerated. Pregnancy must be excluded before initiation of treatment with valproate. Treatment with valproate must not be initiated in women of childbearing potential without a negative pregnancy test (i.e. plasma pregnancy test) result confirmed by a healthcare provider, to rule out unintended use in pregnancy.

If you decide to treat any female children, adolescents, or women of childbearing potential with valproate, the treatment should be reviewed regularly, at least annually.

Female patients - first prescription

1. Initiate valproate only if there is no suitable alternative treatment,
2. Explain to your patient the risks related to valproate when used in pregnancy,
3. Explain to your patient that the use of effective contraception without interruption during the entire duration of treatment with valproate is mandatory,
4. Tell your patient to contact you immediately if she thinks she might be pregnant or becomes pregnant.

Women of childbearing potential - not planning a pregnancy

1. Reassess at each visit whether treatment with valproate is still appropriate for your patient,
2. Remind the patient at each visit of the risks related to valproate when used in pregnancy,
3. Remind your patient at each visit that effective contraception without interruption during the entire duration of treatment with valproate is mandatory,
4. Remind your patient at each visit to contact you immediately if she thinks she might be pregnant or becomes pregnant.

Women of childbearing potential - planning pregnancy

1. Remind your patient of the risks related to valproate when used in pregnancy,
2. Discontinue valproate treatment and switch to another alternative treatment if suitable for your patient (see section 5 in this Guide),
3. Remind your patient that switching takes time,
4. Explain to your patient that contraception should only be stopped after complete cessation of valproate.

Women with unplanned pregnancy

1. Arrange an urgent consultation with your patient,
2. Explain why she should continue with her treatment until the date of the appointment,

3. Make sure your patient and her partner have understood the risks related to valproate and refer them to a specialist for further counselling,
4. Discontinue valproate treatment and switch to another alternative treatment if suitable for your patient (see section 5 in this Guide).

GYNECOLOGISTS / OBSTETRICIANS, MIDWIVES, NURSES AND OTHERS SPECIALISTS.

1. Provide counselling on contraception methods and pregnancy planning,
2. Provide information about the risks of using valproate during pregnancy,
3. When a patient consults for pregnancy refer the patient and her partner to a specialist experienced in <teratology> for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy.

PHARMACISTS*:

1. Ensure that the patient card is provided every time valproate is dispensed and that the patient understands its content,
2. Remind the patient of the safety messages including the need for effective contraception,
3. Advise the patient not to stop valproate and to contact their doctor urgently when planning a pregnancy or in case of a suspected pregnancy.

*More details can be found in section 2 in this Guide.

1. INFORMATION ON CONGENITAL MALFORMATIONS AND ON DEVELOPMENTAL DISORDERS

Valproate contains valproic acid, an active ingredient with known teratogenic effects which may result in congenital malformations. Available data also show that in utero exposure to valproate can be associated with an increased risk of developmental disorders. These risks are briefly described below.

1. CONGENITAL MALFORMATIONS

Data derived from two meta-analysis (including registries and cohort studies) have shown that 10.73% (95% Confidence Interval: 8.16-13.29%)¹ to 10.93% (95% Confidence Interval: 8.91-13.13%)² of children of epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy suffer from congenital malformations). This represents a greater risk of major malformations than for the general population, for whom the risk is equal to about 2-3%¹. Available data show that the risk is dose-dependent. The risk is greatest at higher doses (above 1g daily). A threshold dose below which no risk exists cannot be established based on available data.

The most common types of malformations include neural tube defects, facial dysmorphism, cleft lip and palate, craniostenosis, cardiac, renal and urogenital defects, limb defects (including bilateral aplasia of the radius), and multiple anomalies involving various body systems. In utero exposure to valproate may also result in unilateral or bilateral hearing impairment or deafness, that may not be reversible³.

2. DEVELOPMENTAL DISORDERS

Exposure to valproate in utero can have adverse effects on mental and physical development of the exposed children. The risk seems to be dose-dependent but a threshold dose below which no risk exists cannot be established based on available data. The exact gestational period of risk for these effects is uncertain and the possibility of a risk regardless of when during the pregnancy exposure occurs cannot be excluded.

Studies⁴⁻⁷ in preschool children show that up to 30-40% of children with a history of valproate exposure *in utero* experience delays in their early development such as talking and walking later, lower intellectual abilities, poor language skills (speaking and understanding) and memory problems.

Intelligence quotient (IQ) measured in school aged children (age 6 years old) with a history of valproate exposure *in utero* was on average 7-10 points lower than children exposed to other antiepileptic drugs⁸. Although the role of confounding factors cannot be ruled out, there is evidence in children exposed to valproate that the risk of intellectual impairment may be independent from maternal IQ.

There are limited data on the long term outcomes.

Available data from a population-based study show that children with a history of valproate exposure *in utero* are at increased risk of autistic spectrum disorder (an approximately 3-fold) and childhood autism (an approximately 5-fold) compared to the unexposed population in the study⁹. Available data from another population-based study show that children with a history of valproate exposure *in utero* are at increasing risk of developing symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)⁹ (approximately 1.5-fold) compared to the unexposed population in the study¹⁰.

2. THE ROLE OF THE DIFFERENT HCPs*

SPECIALIST:

- Diagnosis
- Treatment initiation after negative pregnancy test (i.e. plasma pregnancy test) result
- Explain the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders when using valproate during pregnancy and ensure patient understanding
- Provide the Patient Guide
- Provide counselling on effective contraception and pregnancy prevention
- Annual treatment review, and ad-hoc treatment review as required
- Switching and discontinuation
- Complete and sign the Annual Risk Acknowledgment Form with your patient, at:
 - treatment initiation,
 - every annual visit,
 - when a patient consults for planned or unplanned pregnancy
- In case of exposed pregnancy, refer to a specialist for pregnancy monitoring and to a specialist experienced in <teratology> for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy.

GENERAL PRACTITIONER:

- Refer patient to the relevant specialist to confirm the diagnosis of epilepsy, and to initiate treatment
- Ensure appropriate treatment continuation
- Remind the patient of their annual visit to the specialist
- Provide full information about the risks of using valproate during pregnancy and ensure patient understanding
- Provide counselling on effective contraception and pregnancy prevention
- Refer the patient to their specialist when a patient consults for pregnancy
- Refer patient to their specialist for switching and discontinuation or if their condition worsens
- Provide the Patient Guide and information about the use of valproate in women of child-bearing potential and risks of valproate use during pregnancy.

GYNECOLOGIST / OBSTETRICIAN; MIDWIFE; NURSE:

- Provide counselling on effective contraception and pregnancy prevention counselling
- Provide full information about the risks of using valproate during pregnancy and ensure patient understanding
- Refer the patient to their specialist when a patient consults for pregnancy
- <When a patient consults for pregnancy refer patient and her partner to a specialist experienced in <teratology>> for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy>.

PHARMACIST:

- Ensure that the patient card is provided every time valproate is dispensed and that the patient understands its content
- Remind the patient of the safety messages including the need for effective contraception
- Ensure the patient has received the Patient Guide
- Advise the patient not to stop valproate medication and to urgently contact their doctor when planning or in the case of suspected pregnancy
- Dispense Valproate in the original package with an outer warning.

*see also recommendations in section 4 in this Guide.



3- CONDITIONS OF VALPROATE PRESCRIPTION: PREGNANCY PREVENTION PROGRAM

Valproate is an effective treatment for epilepsy.

In female children and women of childbearing potential valproate must be initiated and supervised by a specialist experienced in the management of epilepsy.

Valproate should not be used in female children and women of childbearing potential unless other treatments are ineffective or not tolerated.

Valproate may be initiated in **girls and women of child bearing potential** only if the conditions of valproate Pregnancy Prevention Program (outlined below) are fulfilled.

Conditions of the Pregnancy Prevention Program

The prescriber must ensure that:

- Individual circumstances should be evaluated in each case, involving the patient in the discussion, to guarantee her engagement, discuss therapeutic options and ensure her understanding of the risks and the measures needed to minimize the risks.
- The potential for pregnancy is assessed for all female patients.
- The patient has understood and acknowledged the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero.
- The patient understands the need to undergo pregnancy testing prior to initiation of treatment and during treatment, as needed.
- The patient is counselled regarding contraception, and that the patient is capable of complying with the need to use effective contraception*, without interruption during the entire duration of treatment with valproate.
- The patient understands the need for regular (at least annual) review of treatment by a specialist experienced in the management of epilepsy.
- The patient understands the need to consult her physician as soon as she is planning pregnancy to ensure timely discussion and switching to alternative treatment options prior to conception and before contraception is discontinued.
- The patient understands the need to urgently consult her physician in case of pregnancy.
- The patient has received the Patient Guide.
- The patient has acknowledged that she has understood the hazards and necessary precautions associated with the use of valproate (Annual Risk Acknowledgement Form).

These conditions also concern women who are not currently sexually active unless the prescriber considers that there are compelling reasons to indicate that there is no risk of pregnancy.

* At least one effective method of contraception (preferably a user independent form such as an intra-uterine device or implant) or two complementary forms of contraception including a barrier method should be used. Individual circumstances should be evaluated in each case, when choosing the contraception method involving the patient in the discussion, to guarantee her engagement and compliance with the chosen measures. Even if she has amenorrhea, she must follow all the advice on effective contraception.

4- TREATMENT OF FEMALE PATIENTS WITH VALPROATE

A. FEMALE PATIENT- FIRST PRESCRIPTION

This is what you should do if - after medical evaluation - you are considering prescribing valproate to your patient for the first time. You should:

Firstly

1. **Confirm that treatment with valproate is appropriate for your patient**
 1. You must have confirmed that other treatments are ineffective or not tolerated.
2. **Explain and make sure your patient or her parents / legal guardian / caregiver have perfectly understood the following:**
 - Prior to the first prescription a pregnancy must be excluded through a negative pregnancy test result (i.e. a plasma pregnancy test), and thereafter if needed
 - The risks to pregnancy associated with the underlying condition
 - The specific risks related to valproate when used in a pregnancy
 - The need to comply with an effective contraception, without interruption, during the entire duration of treatment with valproate to avoid an unplanned pregnancy
 - The need for regular (at least annual) review of the patient's treatment by a specialist
 - The need to urgently consult her physician in case of pregnancy.
3. **Recommendations when valproate is prescribed to female children:**
 - Assess the most appropriate time to give advice on contraception and prevention of pregnancy (Refer your patient to a specialist for counselling if needed)
 - Explain the risk of congenital malformations and neurodevelopmental disorders to the parents / legal guardian / caregiver (and to the child depending on her age)
 - Explain to the parents / legal guardian / caregiver (and to the child depending on her age) the importance of contacting a specialist as soon as the female child treated with valproate experiences menarche
 - Reassess the need for valproate therapy at least annually and consider alternative treatment options in female children who have experienced menarche
 - Assess all options to switch female children to alternative treatment before they reach adulthood.

Secondly you should give your patient additional information:

4. **Prescribers: give a copy of the Patient Guide to your patient or her parents / legal guardian / caregiver**
5. **Pharmacists:**
 - Ensure that the patient card is provided every time valproate is dispensed and that the patient understands its content
 - Tell the patient to keep the Patient Card
 - Reinforce the safety messages including the need for effective contraception
 - Ensure the patient has received the Patient Guide
 - Advise patients not to stop the treatment with valproate and to immediately contact their doctor when planning a pregnancy or in case of a suspected pregnancy
 - Dispense Valproate in the original package with an outer warning.

Finally

6. For the specialist:

- Complete and sign the Annual Risk Acknowledgment Form with your patient or her parents / legal guardian / caregiver:
 - This form is to ensure your patient has fully understood the risks and recommendations associated with the use of valproate during pregnancy
 - Keep a copy of the signed Annual Risk Acknowledgment Form in the patient's medical records (if possible an electronic copy) and give a copy to the patient or her parents / legal guardian / caregiver.

7. Plan to review the need for treatment when your patient plans to become pregnant or when she is able to become pregnant.



B. WOMEN OF CHILDBEARING POTENTIAL WHO ARE NOT PLANNING PREGNANCY

This is what you should do if - after medical evaluation - you are considering renewing a valproate prescription to your patient. You should:

Firstly

1. Confirm that treatment with valproate is appropriate for your patient

- You must have confirmed that other treatments are ineffective or not tolerated
- Ensure regular (at least annual) review of treatment.

2. Explain and make sure your patient understands

- The risks to pregnancy that are associated with the underlying condition
- 2. The risks related to valproate when used in pregnancy
- 3. The need to comply with effective method of contraception without interruption during the entire duration of treatment with valproate to avoid an unplanned pregnancy, and consider a pregnancy test (plasma pregnancy test), if needed
- The need to urgently consult her physician in case of pregnancy
- The need for regular (at least annually) review of treatment.

3. Discuss contraception methods and direct as needed to preconception counselling.

Secondly you should give your patient additional information:

4. Prescribers: give a copy of the Patient Guide to your patient or her parents / legal guardian / caregiver

5. Pharmacists:

- Ensure that the patient card is provided every time valproate is dispensed and that the patient understands its content
- Tell the patient to keep the Patient Card
- Reinforce the safety messages including the need for effective contraception
- Ensure the patient has received the Patient Guide
- Advise patients not to stop valproate medication and to urgently contact their specialist in case of suspected pregnancy
- Dispense Valproate in the original package with an outer warning.

Finally

6. For the specialist:

- Complete and sign the Annual Risk Acknowledgment Form with your patient or her parents / legal guardian / caregiver:
 - This form is to inform and ensure your patient has fully understood the risks and recommendations associated with the use of valproate during pregnancy
 - Keep a copy of the signed Annual Risk Acknowledgment Form in the patient's medical records (if possible an electronic copy) and give a copy to the patient or her parents / legal guardian / caregiver.

7. **Plan to review the need for treatment with valproate when your patient plans a pregnancy.**



C. WOMAN OF CHILDBEARING POTENTIAL WHO ARE PLANNING PREGNANCY

Firstly

1. Remind and make sure your patient understands the risks of birth defects and developmental disorders

- Inform your patient that these can be seriously debilitating when taking valproate during pregnancy
- Folate supplementation before the pregnancy may decrease the risk of neural tube defects which may occur in all pregnancies. However, the available evidence does not suggest it prevents the birth defects or malformations due to valproate exposure ¹¹
- But also inform your patient them about the risks of untreated seizures.

2. Switch and discontinue valproate to other therapeutic alternative if suitable:

- Read section 5 in this Guide on switching or discontinuing valproate
- Tell your patient to not stop contraception until the switch is achieved
- General Practitioners should refer their patient to the specialist for switching and discontinuation.

3. Refer your patient to specialist for preconception counselling.

4. Instruct your patient to consult their family doctor and specialist as soon as she suspects or confirms she is pregnant.

- This is to start appropriate pregnancy monitoring
- This includes prenatal monitoring to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations
- When a patient consults for pregnancy refer the patient and her partner to a specialist experienced in <teratology> for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy.

Secondly you should give your patient additional information:

5. Prescribers: give a copy of the Patient Guide to your patient or her parents / legal guardian / caregiver.

6. Pharmacists:

- Ensure that the patient card is provided every time valproate is dispensed and that the patient understands its content
- Tell the patient to keep the Patient Card
- Reinforce the safety messages including the need for effective contraception
- Ensure the patient has received the Patient
- Advise patients not to stop valproate medication and to immediately contact their specialist when planning or in case of suspected pregnancy
- Dispense Valproate in the original package with an outer warning.

Finally

7. For the specialist:

- Complete and sign the Annual Risk Acknowledgment Form with your patient or her parents / legal guardian / caregiver:
 - This form is to inform and to ensure your patient has fully understood the risks and recommendations associated with the use of valproate during pregnancy
 - Keep a copy of the signed Annual Risk Acknowledgment Form in the patient's medical records (if possible and electronic copy) and give a copy to the patient or her parents / legal guardian / caregiver.



D. WOMAN WITH AN UNPLANNED PREGNANCY

Firstly

- 1. Arrange an urgent consultation with your patient to reassess her treatment as soon as possible**
- 2. Explain why she should continue her treatment until you have seen her**
 - Unless you are able to give other advice based on your assessment of the situation.
- 3. Switch and discontinue to other therapeutic alternatives if suitable**
 - Read section 5 in this Guide on switching or discontinuing valproate.
- 4. Make sure that your patient:**
 - Has fully understood the risks related to valproate and,
 - Consider further counselling.
- 5. Start specialized prenatal monitoring.**
 - This is to start appropriate pregnancy monitoring
 - This includes prenatal monitoring to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations
 - Patient and her partner should be referred to a specialist experienced in <teratology> for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy.
- 6. General Practitioners should refer their patient to the specialist for switching and discontinuation**

Secondly you should give your patient additional information:

- 7. Prescribers:** give a copy of the Patient Guide to your patient or her parents / legal guardian / caregiver
- 8. Pharmacists:**
 - Ensure that the patient card is provided every time valproate is dispensed and that the patient understands its content
 - Tell the patient to keep the Patient Card
 - Reinforce the safety messages
 - Ensure the patient has received the Patient
 - Advise patients not to stop valproate medication and to immediately contact their specialist
 - Dispense Valproate in the original package with an outer warning.

Finally

- 9. For the specialist**

- Complete and sign the Annual Risk Acknowledgment Form with your patient or her parents / legal guardian / caregiver:
 - This form is to inform and to ensure your patient has fully understood the risks and recommendations associated with the use of valproate during pregnancy
 - Keep a copy of the signed Annual Risk Acknowledgment Form in the patient's medical records (if possible an electronic copy) and give a copy to the patient or her parents / legal guardian / caregiver.



5. SWITCHING OR DISCONTINUING VALPROATE

Patients with epilepsy

Valproate is contraindicated in pregnancy unless there is no suitable alternative treatment.

Valproate is contraindicated in women of childbearing potential unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see section 3 in this Guide).

If a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy, must reassess valproate therapy and consider alternative treatment options. Every effort should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception and before contraception is discontinued.

If a woman becomes pregnant on valproate, she must be immediately referred to a specialist to consider alternative treatment options.

General considerations for epileptic patients:

Issued by Task Force of Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy (CEA-ILAE) and European Academy of Neurology (EAN):

- “Drug withdrawal is usually undertaken gradually over weeks to months, which allows an opportunity to identify the likely minimum required dose should a seizure occur during drug withdrawal”.
- “The switch of valproate to an alternative treatment will commonly occur over at least 2–3 months. The new medication is usually first gradually introduced as add on to valproate. This can take up to 6 weeks to reach a potentially effective dose of the new treatment; thereafter an attempt can be made to gradually withdraw valproate”.

If, despite the known risks of valproate in pregnancy and after careful consideration of alternative treatment, in exceptional circumstances a pregnant woman (or a woman planning to become pregnant) must receive valproate for epilepsy:

- There is no dose threshold considered to be without any risk. However, the risk of birth defects and developmental disorders is higher at greater doses
- Use the lowest effective dose and divide the daily dose of valproate into several small doses to be taken throughout the day
- The use of a prolonged release formulation may be preferable to other treatment formulations in order to avoid high peak plasma concentrations
- All patients with a valproate exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in < teratology>.

References

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008; 81(1):1-13.
2. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
3. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192-7.
4. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
5. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647
6. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597- 1605
7. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
8. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3):244-52
9. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
10. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606
11. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
12. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
13. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017

Información sobre los riesgos del uso de valproato en pacientes mujeres y embarazadas

Anticonceptivos y prevención del embarazo

Lea este folleto cuidadosamente antes de prescribir valproato a sus pacientes mujeres

Este folleto es una medida para minimizar el riesgo que forma parte del Programa de Prevención de Embarazo por el uso de valproato dirigido a reducir al mínimo la exposición a valproato durante el embarazo

La información sobre el uso de valproato también está disponible en línea en <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/>

<Se recomienda inscribir a las mujeres embarazadas que toman valproato en un registro que recolecta el uso de medicamentos antiepilépticos durante el embarazo o en alguna plataforma similar de recolección de datos a nivel nacional (Según la decisión local de cada país).

CONTENIDO

Propósito de esta Guía

Resumen Ejecutivo

- 1. Información sobre malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo**
 - Malformaciones congénitas
 - Trastornos del desarrollo
- 2. El papel de diferentes profesionales de la salud (HCP, siglas en inglés)**
- 3. Condiciones de la prescripción de valproato: programa de prevención del embarazo**
- 4. Pacientes mujeres bajo tratamiento con valproato**
 - Paciente mujer – primera prescripción
 - Mujeres en edad fértil que no planean un embarazo
 - Mujeres en edad fértil que no planean un embarazo
 - Mujeres con un embarazo no planeado
- 5. Cambio o suspensión de valproato**
 - Pacientes con epilepsia

PROPÓSITO DE ESTA GUÍA

Esta Guía para los profesionales de la salud (HCP, por sus siglas en inglés) es una herramienta educativa que forma parte del **Programa de Prevención del Embarazo por el uso de valproato**, dirigido tanto a profesionales de la salud como a pacientes.

Su objetivo es proporcionar información sobre los riesgos teratogénicos asociados con el uso de valproato durante el embarazo, las acciones necesarias para minimizar los riesgos para sus pacientes y asegurar que su paciente tenga un nivel adecuado de comprensión del riesgo.

Proporciona información actualizada sobre los riesgos de **malformaciones congénitas** y **trastornos del desarrollo neuronal** en niños expuestos al valproato durante el embarazo.

La naturaleza de los riesgos para los niños expuestos al valproato durante el embarazo es la misma, independientemente de la indicación para la cual se prescribió el valproato. Por lo tanto, las medidas de minimización de riesgos descritas en esta Guía aplican al uso de valproato sin importar la indicación.

Esta Guía está orientada hacia los HCP que incluye, pero no está limitado a: Especialistas involucrados con el tratamiento de la epilepsia, Neurólogos, Médicos Generales, Ginecólogos/Obstetras, Enfermeras y Farmacéuticos y otros, si aplica.

Las herramientas educativas de valproato desarrolladas específicamente para niñas y mujeres en edad fértil tratadas con valproato comprenden:

- Guía de la Paciente
- Formulario de Reconocimiento de Riesgos Anual, y
- Tarjeta de la Paciente.

Utilice este folleto junto con la Guía de la Paciente.

Debe entregar una copia de la **Guía de la Paciente** a todas sus pacientes tratadas con valproato: niñas y mujeres en edad fértil (o sus padres/tutores legales o cuidadores de pacientes menores de edad o sin capacidad para tomar una decisión informada).

Debe utilizar el **Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual** y documentar adecuadamente tal uso, al inicio del tratamiento con valproato, durante cada revisión anual del tratamiento con valproato por parte del especialista, y en el caso de algún embarazo que pueda ocurrir durante el tratamiento.

Debe entregar la **Tarjeta de la Paciente** a sus pacientes mujeres cada vez que se dispense valproato.

Para pacientes que son menores de edad o que no tienen la capacidad de tomar una decisión informada, brinde información y consejos sobre métodos anticonceptivos efectivos y sobre el uso de valproato durante el embarazo a sus padres/tutores legales/cuidadores y asegúrese de que entiendan claramente el contenido.

Lea la versión más actualizada del Resumen de Características del Producto antes de prescribir valproato.

RESUMEN EJECUTIVO

El valproato contiene ácido valproico que, cuando se administra durante el embarazo, se asocia con un:

- Mayor riesgo de malformaciones congénitas
- Mayor riesgo de trastornos del desarrollo.

ESPECIALISTAS Y MÉDICOS GENERALES:

El valproato puede iniciarse en niñas solo si otros tratamientos son ineficaces o no se toleran.

El embarazo debe ser excluido antes de iniciar del tratamiento con valproato. El tratamiento con valproato no debe iniciarse en mujeres en edad fértil debe de tener una prueba de embarazo negativa (es decir, prueba de embarazo en plasma) confirmada por un proveedor de atención médica, para descartar el uso no deseado durante el embarazo.

Si decide tratar a las niñas, adolescentes o mujeres en edad fértil con valproato, el tratamiento debe revisarse regularmente, por lo menos una vez al año.

Pacientes de sexo femenino - primera prescripción

1. Inicie valproato solo si no hay un tratamiento alternativo adecuado,
2. Explique a su paciente los riesgos relacionados con el valproato cuando se usa durante el embarazo,
3. Explique a su paciente que es obligatorio el uso de Anticonceptivos efectiva sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato,
4. Informe a su paciente que se comunique con usted de inmediato si piensa que podría estar embarazada o cuando quede embarazada.

Mujeres en edad fértil: que no planean un embarazo

1. Vuelva a evaluar en cada visita si el tratamiento con valproato continúa siendo apropiado para su paciente,
2. Recuerde a la paciente en cada visita los riesgos relacionados con el valproato cuando se usa durante el embarazo,
3. Recuerde a su paciente en cada visita que la Anticonceptivos efectiva sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato es obligatoria,
4. Recuerde a su paciente en cada visita que se comunique con usted de inmediato si piensa que podría estar embarazada o cuando quede embarazada.

Mujeres en edad fértil: que planean un embarazo

1. Recuerde a su paciente los riesgos relacionados con el valproato cuando se utiliza durante el embarazo,
2. Suspenda el tratamiento con valproato y cambie a otro tratamiento alternativo si es adecuado para su paciente (consulte la sección 5 de esta Guía),
3. Recuerde a su paciente que el cambio toma tiempo,
4. Explique a su paciente que la Anticonceptivos solo debe suspenderse después de la interrupción completa del valproato.

Mujeres con un embarazo no planeado.

1. Organice una consulta urgente con su paciente,
2. Explique por qué debería continuar con su tratamiento hasta la fecha de la cita,
3. Asegúrese de que su paciente y su pareja hayan entendido los riesgos relacionados con el valproato y remítalos a un especialista para recibir asesoría adicional,
4. Suspenda el tratamiento con valproato y cambie a otro tratamiento alternativo si es adecuado para su paciente (consulte la sección 5 de esta Guía).

GINECÓLOGOS/OBSTETRAS, ENFERMERAS Y OTROS ESPECIALISTAS, SI APLICA

1. Proporcionar asesoramiento sobre métodos anticonceptivos y planificación del embarazo,
2. Proporcionar información sobre los riesgos de usar valproato durante el embarazo,
3. Cuando una paciente asiste a una consulta por embarazo, remita a la paciente y su pareja a un especialista con experiencia en <teratología> para evaluación y asesoría sobre el embarazo expuesto.

FARMACÉUTICOS:

1. Asegúrese de proporcionar la tarjeta de la paciente cada vez que se dispense valproato y de que la paciente comprenda su contenido,
2. Recordar al paciente los mensajes de seguridad, incluida la necesidad de una Anticonceptivos efectiva,
3. Aconseje a la paciente que no deje de tomar valproato y que se comunique con su médico con urgencia cuando planee un embarazo o en caso de sospecha de embarazo.

*Se pueden encontrar más detalles en la sección 2 de esta Guía.

1. INFORMACIÓN SOBRE MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y TRASTORNOS DEL DESARROLLO

El valproato contiene ácido valproico, un ingrediente activo con efectos teratogénicos conocidos que pueden provocar malformaciones congénitas. Los datos disponibles también muestran que la exposición en el útero al valproato puede estar asociada con un mayor riesgo de trastornos del desarrollo. Estos riesgos se describen brevemente a continuación.

1. MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Los datos derivados de dos metaanálisis (incluidos registros y estudios de cohortes) han demostrado que 10.73% (Intervalo de Confianza del 95%: 8.16-13.29%)¹ a 10.93% (Intervalo de Confianza del 95%: 8.91-13.13%)² de hijos de mujeres con epilepsia expuestas a la monoterapia con valproato durante el embarazo sufrieron malformaciones congénitas). Esto representa un mayor riesgo de malformaciones por encima de la población general, para quien el riesgo es igual a aproximadamente 2-3%¹. Los datos disponibles muestran que el riesgo depende de la dosis. El riesgo es mayor con dosis más elevadas (más de 1 g diarios). No se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo en función de los datos disponibles.

Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneostenosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que involucran varios sistemas corporales. La exposición en el útero al valproato también puede provocar discapacidad auditiva unilateral o bilateral o sordera, que puede no ser reversible³.

2. TRASTORNOS DEL DESARROLLO

La exposición a valproato en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo parece depender de la dosis, pero no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo en función de los datos disponibles. El período exacto de gestación de riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad de riesgo independientemente de cuándo ocurra la exposición durante el embarazo.

Estudios⁴⁻⁷ en niños en edad preescolar muestran que hasta el 30-40% de los niños con antecedentes de exposición al valproato en el útero experimentan retrasos en su desarrollo temprano, como hablar y caminar más tarde, habilidades intelectuales más bajas, habilidades del lenguaje deficientes (hablar y comprender) y problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (IQ) medido en niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición al valproato en el útero fue en promedio 7-10 puntos menor que los niños expuestos a otros fármacos antiepilépticos⁸. Aunque no se puede descartar el papel de los factores de confusión, existe evidencia en niños expuestos al valproato de que el riesgo de discapacidad intelectual puede ser independiente del cociente intelectual materno.

Hay datos limitados sobre los resultados de largo plazo.

Los datos disponibles de un estudio basado en la población muestran que los niños con antecedentes de exposición al valproato en el útero tienen un mayor riesgo de trastorno del espectro autista (aproximadamente 3 veces) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces) en comparación con la población no expuesta en el estudio⁹. Los datos disponibles de otro estudio basado en la población muestran que los niños con antecedentes de exposición al valproato en el útero tienen un mayor riesgo de desarrollar síntomas de trastorno por déficit de

atención/hiperactividad (TDAH)⁹ (aproximadamente 1.5 veces) en comparación con la población no expuesta en el estudio¹⁰.



2. EL PAPEL DE LOS DIFERENTES HCP*

ESPECIALISTA:

- Diagnóstico
- Resultado del inicio del tratamiento después de la prueba de embarazo negativa (es decir, prueba de embarazo en plasma)
- Explicar los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico cuando se utiliza valproato durante el embarazo y asegurar la comprensión del paciente
- Proporcionar la Guía de la Paciente
- Brindar asesoría sobre anticonceptivos efectivos y prevención del embarazo
- Revisión anual de tratamiento y revisión de tratamiento ad-hoc según sea necesario
- Cambio y suspensión
- Completa y firmar el Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual con su Paciente, en:
 - el inicio del tratamiento,
 - cada visita anual,
 - una paciente cuando consulte por un embarazo planeado o no planeado
- En caso de embarazo expuesto, consulte con un especialista para el control del embarazo y a un especialista con experiencia en <teratología> para evaluación y asesoría sobre el embarazo expuesto.

MÉDICO GENERAL:

- Remitir a la paciente al especialista correspondiente para confirmar el diagnóstico de epilepsia e iniciar el tratamiento
- Garantizar la continuación adecuada del tratamiento
- Recordar a la paciente su visita anual al especialista
- Proporcionar información completa sobre los riesgos de usar valproato durante el embarazo y garantizar la comprensión de la paciente
- Brindar asesoramiento sobre anticonceptivos efectivos y prevención del embarazo
- Remitir a la paciente a su especialista cuando una paciente consulta por embarazo
- Remitir al paciente a su especialista para que lo cambie y lo suspenda o si su condición empeora
- Proporcionar la Guía de la Paciente.

GINECÓLOGOS/OBSTETRAS, ENFERMERAS*

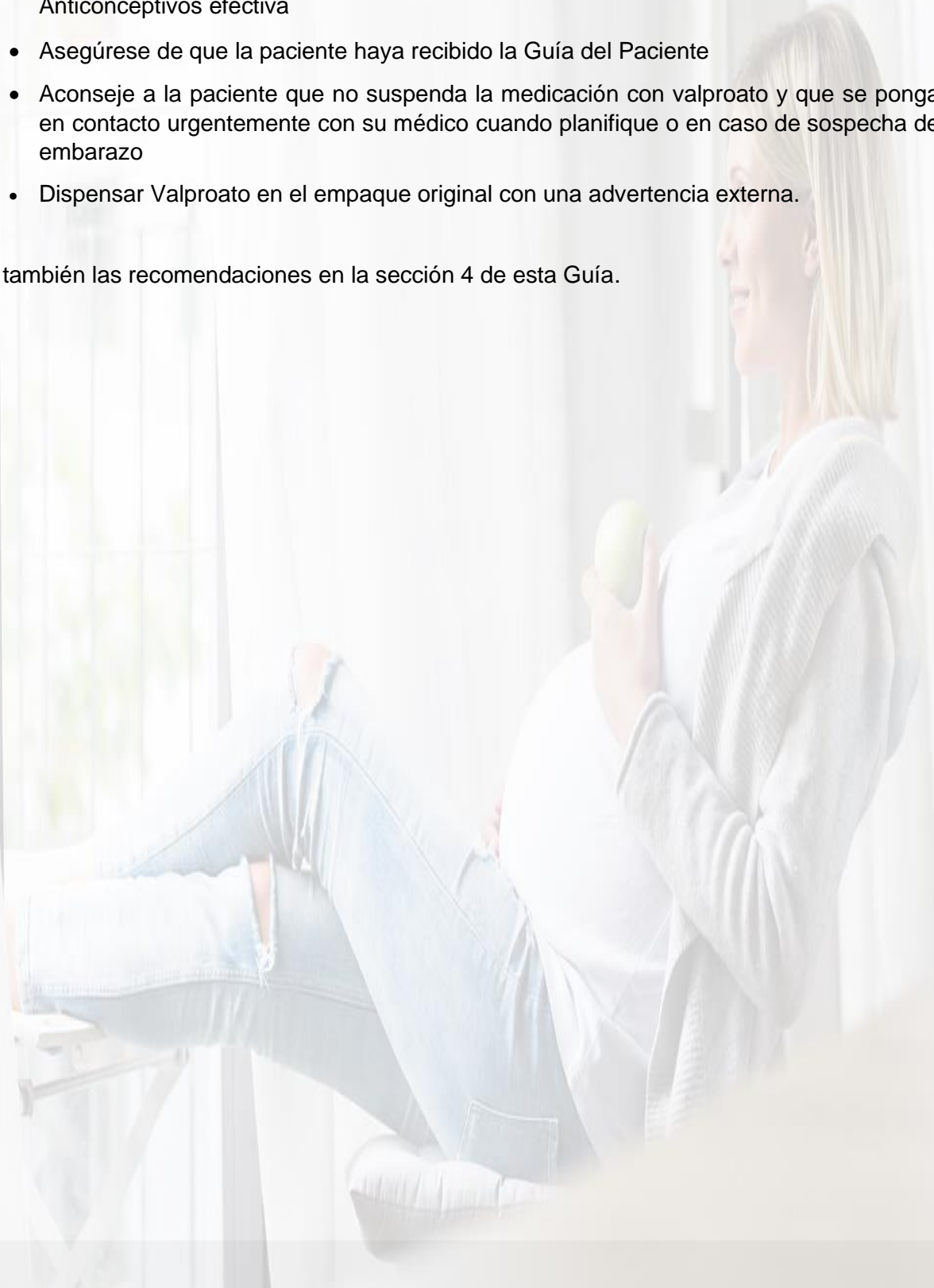
- Brindar asesoramiento sobre anticonceptivos efectivos y asesoramiento sobre prevención del embarazo
- Proporcionar información completa sobre los riesgos de usar valproato durante el embarazo y garantizar la comprensión de la paciente
- Remitir a la paciente a su especialista cuando haga una consulta por embarazo

- *Si una paciente le consulta sobre el embarazo, refiérala a ella y a su pareja, a un especialista para que pueda darle el seguimiento adecuado.*

FARMACÉUTICO:

- Asegúrese de proporcionar la tarjeta del paciente cada vez que se dispense valproato y de que el paciente comprenda su contenido
- Recordar a la paciente los mensajes de seguridad, incluida la necesidad de una Anticonceptivos efectiva
- Asegúrese de que la paciente haya recibido la Guía del Paciente
- Aconseje a la paciente que no suspenda la medicación con valproato y que se ponga en contacto urgentemente con su médico cuando planifique o en caso de sospecha de embarazo
- Dispensar Valproato en el empaque original con una advertencia externa.

* ver también las recomendaciones en la sección 4 de esta Guía.



3- CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN DE VALPROATO: PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO

El valproato es un tratamiento efectivo para la epilepsia.

En niñas y mujeres en edad fértil, el valproato debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia.

Valproato no debe usarse en niñas y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos no sean efectivos o no se toleren.

El valproato puede iniciarse en **niñas y mujeres en edad fértil** solo si se cumplen las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo por el uso de valproato (descrito a continuación).

Condiciones del Programa de Prevención de Embarazo

El médico que prescribe debe garantizar lo siguiente:

- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso, discutir las opciones terapéuticas y asegurar su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar los riesgos.
- La posibilidad de embarazo se evalúa para todas las pacientes.
- La paciente entendió y reconoció los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al valproato en el útero.
- La paciente comprendió la necesidad de someterse a una prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- Se aconseja a la paciente con respecto a los anticonceptivos, y que es capaz de cumplir con la necesidad de usar un anticonceptivo efectiva*, sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con valproato.
- La paciente comprende la necesidad de una revisión regular (por lo menos anual) del tratamiento por parte de un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia.
- La paciente comprende la necesidad de consultar con su médico tan pronto como esté planeando un embarazo para asegurar una discusión oportuna y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de suspender los anticonceptivos.
- La paciente comprende la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo.
- La paciente recibió la Guía de la Paciente.
- La paciente reconoció que comprendió los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de valproato (Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual).

Estas condiciones también afectan a las mujeres que actualmente no son sexualmente activas, a menos que el médico que prescribe considere que existen razones convincentes para indicar que no hay riesgo de embarazo.

*Se debe utilizar por lo menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente una forma independiente de la usuaria, como un dispositivo o implante intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias, incluido un método de barrera. Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, al elegir el método anticonceptivo que involucre a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas

elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticonceptivos efectivos.



4- PACIENTES MUJERES BAJO TRATAMIENTO CON VALPROATO

A. PACIENTE FEMENINA- PRIMERA PRESCRIPCIÓN

Esto es lo que usted debe hacer si, después de la evaluación médica, está considerando recetar valproato a su paciente por primera vez. Usted deberá:

Primero

1. **Confirme que el tratamiento con valproato sea apropiado para su paciente**
 1. Debe haber confirmado que otros tratamientos son ineficaces o no tolerados.
2. **Explique y asegúrese de que su paciente o sus padres/tutor legal/cuidador hayan entendido perfectamente lo siguiente:**
 - Antes de la primera prescripción, es necesario excluir un embarazo mediante una prueba de embarazo negativa (es decir, una prueba de embarazo en plasma) y más adelante repetirla, si es necesario
 - Los riesgos del embarazo asociados con la condición subyacente
 - Los riesgos específicos relacionados con el valproato cuando se usa durante el embarazo
 - La necesidad de cumplir con el uso de anticonceptivos efectivos, sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con valproato para evitar un embarazo no planeado
 - La necesidad de una revisión periódica (por lo menos anual) del tratamiento de la paciente por parte de un especialista
 - La necesidad de consultar urgentemente con su médico en caso de embarazo.
3. **Recomendaciones cuando se prescribe valproato a niñas:**
 - Evaluar el momento más apropiado para dar consejos sobre el uso de anticonceptivos y prevención del embarazo (Remitir a su paciente a un especialista para recibir asesoramiento si es necesario)
 - Explicar el riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico a los padres/tutores legales/cuidadores (y al (a la) niño(a) según su edad))
 - Explicar a los padres/tutores legales/cuidadores (y al (a la) niño(a) según su edad)) la importancia de consultar con un especialista tan pronto como la niña tratada con valproato experimente menarquia.
 - Vuelva a evaluar la necesidad de terapia con valproato por lo menos una vez al año y considere opciones de tratamiento alternativas en niñas que han experimentado menarquia
 - Evaluar todas las opciones para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que lleguen a la edad adulta.

En segundo lugar, debe proporcionar a su paciente información adicional:

4. **Prescriptores:** entregue una copia de la Guía de la Paciente a su paciente o sus padres/tutor legal/cuidador
5. **Farmacéuticos:** *depende del país:*

- Asegúrese de proporcionar la tarjeta de la paciente cada vez que se dispense valproato y de que la paciente comprenda su contenido
- Dígale a la paciente que guarde la Tarjeta de la Paciente
- Reforzar los mensajes de seguridad, incluida la necesidad del uso de anticonceptivos efectivos
- Asegúrese de que la paciente haya recibido la Guía de la Paciente
- Aconseje a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que contacten inmediatamente a su médico cuando planifiquen un embarazo o en caso de sospecha de embarazo
- Dispense Valproato en el empaque original con una advertencia externa.

Por último

6. Dirigido al especialista:

- Complete y firme el Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual con su paciente o sus padres/tutor legal/cuidador:
 - Este formulario es para asegurar que su paciente haya entendido completamente los riesgos y recomendaciones asociados con el uso de valproato durante el embarazo
 - Guarde una copia del Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual firmado en los registros médicos de la paciente (si es posible, una copia electrónica) y entregue una copia a la paciente o sus padres/tutor legal/cuidador.

7. Planifique revisar la necesidad de tratamiento cuando su paciente planea quedar embarazada o cuando pueda quedar embarazada.

B. LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE NO PLANEAN UN EMBARAZO

Esto es lo que debe hacer si, después de la evaluación médica, está considerando renovar una receta de valproato a su paciente. Usted deberá:

Primero

1. Confirme que el tratamiento con valproato sea apropiado para su paciente

- Debe haber confirmación de que otros tratamientos son ineficaces o no tolerados
- Garantizar una revisión periódica (por lo menos anual) del tratamiento.

2. Explique y asegúrese de que su paciente entienda

- Los riesgos para el embarazo que están asociados con la afección subyacente
- 2. Los riesgos relacionados con el valproato cuando se usa en el embarazo
- 3. La necesidad de cumplir con un método anticonceptivo efectivo sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con valproato para evitar un embarazo no planeado, y considerar una prueba de embarazo (prueba de embarazo en plasma), si es necesario
- La necesidad de consultar urgentemente con su médico en caso de embarazo
- La necesidad de una revisión regular (por lo menos una vez al año) del tratamiento.

3. Revisar con la paciente los métodos anticonceptivos y dirigirlos según sea necesario al asesoramiento previo a la concepción.

En segundo lugar, debe proporcionar a su paciente información adicional:

4. Prescriptores: entregue una copia de la Guía de la Paciente a su paciente o sus padres/tutor legal/cuidador

5. Farmacéuticos:

- Asegúrese de proporcionar la tarjeta de la paciente cada vez que se dispense valproato y de que la paciente comprenda su contenido
- Dígale a la paciente que guarde la Tarjeta de la Paciente
- Reforzar los mensajes de seguridad, incluida la necesidad del uso de anticonceptivos efectivos
- Asegúrese de que la paciente haya recibido la Guía de la Paciente
- Aconseje a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que contacten inmediatamente a su médico cuando planifiquen un embarazo o en caso de sospecha de embarazo
- Dispense Valproato en el empaque original con una advertencia externa.

Por último

6. Dirigido al especialista:

- Complete y firme el Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual con su paciente o sus padres/tutor legal/cuidador:
 - Este formulario es para asegurar que su paciente haya entendido

completamente los riesgos y recomendaciones asociados con el uso de valproato durante el embarazo

- Guarde una copia del Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual firmado en los registros médicos de la paciente (si es posible, una copia electrónica) y entregue una copia a la paciente o sus padres/tutor legal/cuidador.

7. Planifique revisar la necesidad de tratamiento cuando su paciente planea quedar embarazada.



C. POTENCIAL DE MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE ESTÁN PLANEANDO UN EMBARAZO

Primero

- 1. Recuerde y asegúrese de que su paciente comprenda los riesgos de defectos de nacimiento y trastornos del desarrollo.**
 - Informe a su paciente que estos pueden ser muy debilitantes cuando toma valproato durante el embarazo
 - La administración de ácido fólico como suplemento 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 evite defectos de nacimiento o malformaciones debido a la exposición al valproato¹¹
 - Pero también informe a su paciente sobre los riesgos de convulsiones no tratadas.
- 2. Cambiar y suspender el valproato a otras alternativas terapéuticas si es adecuado:**
 - Lea la sección 5 de esta Guía sobre cómo cambiar o suspender el valproato
 - Dígale a su paciente que no detenga el uso de anticonceptivos hasta que se logre el cambio
 - Los médicos generales deben remitir a su paciente al especialista para que realizar el cambio y suspensión de valproato.
- 3. Remita a su paciente a un especialista para recibir asesoramiento previo a la concepción.**
- 4. Indique a su paciente que consulte a su médico de cabecera y especialista tan pronto como sospeche o confirme que está embarazada.**
 - Esto es para iniciar el seguimiento apropiado del embarazo
 - Esto incluye el seguimiento prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.
 - Cuando una paciente haga una consulta por embarazo, remita a la paciente y a su pareja a un especialista con experiencia en <teratología> para evaluación y asesoramiento sobre el embarazo expuesto.

En segundo lugar, debe proporcionar a su paciente información adicional:

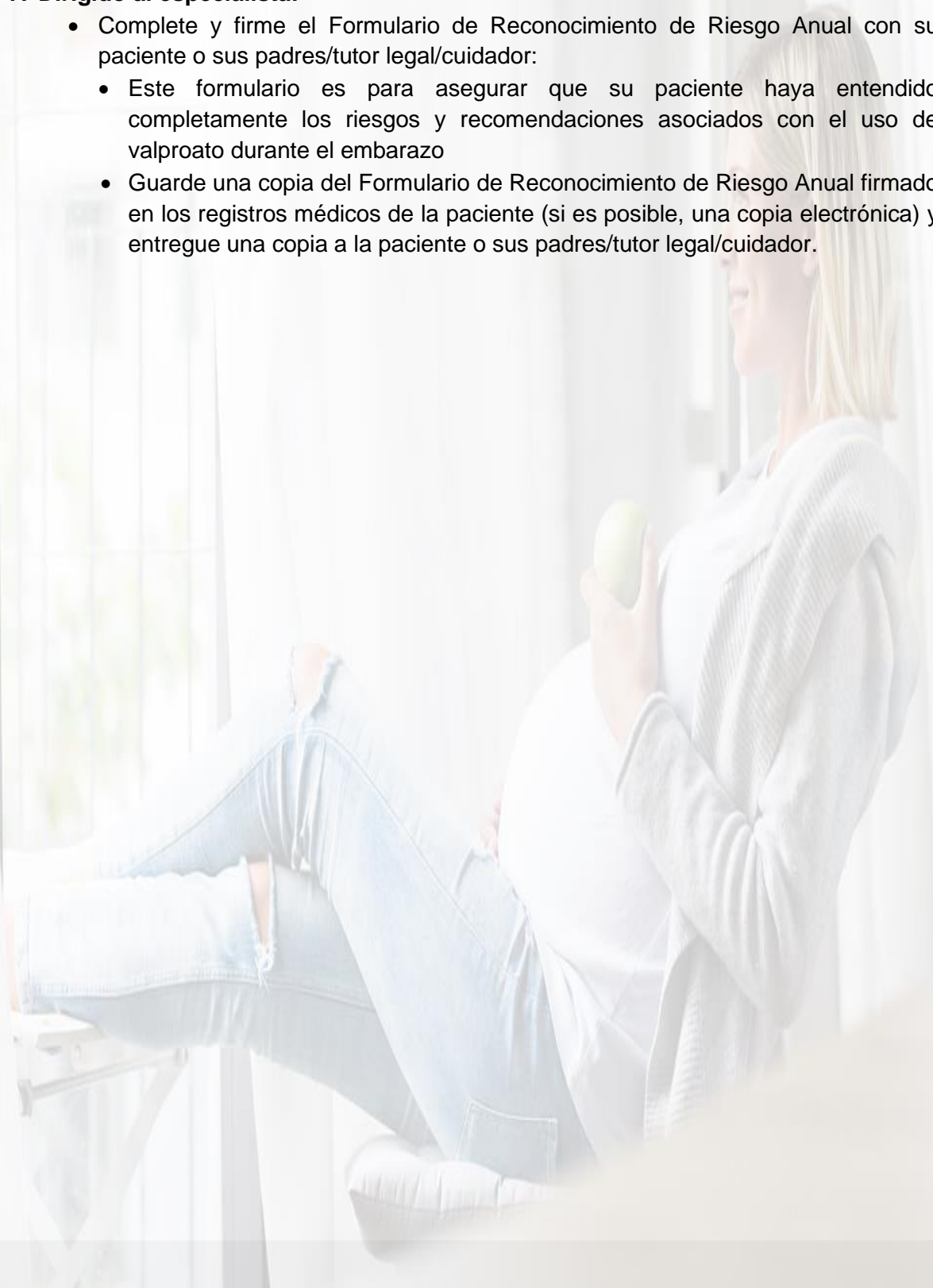
- 5. Prescriptores: entregue una copia de la Guía del paciente a su paciente o sus padres/tutor legal/cuidador.**
- 6. Farmacéuticos:**
 - Asegúrese de proporcionar la tarjeta de la paciente cada vez que se dispense valproato y de que la paciente comprenda su contenido
 - Dígale a la paciente que guarde la Tarjeta de la Paciente
 - Reforzar los mensajes de seguridad, incluida la necesidad del uso de anticonceptivos efectivos
 - Asegúrese de que la paciente haya recibido la Guía de la Paciente

- Aconseje a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que contacten inmediatamente a su médico cuando planifiquen un embarazo o en caso de sospecha de embarazo
- Dispense Valproato en el empaque original con una advertencia externa.

Por último

7. Dirigido al especialista:

- Complete y firme el Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual con su paciente o sus padres/tutor legal/cuidador:
 - Este formulario es para asegurar que su paciente haya entendido completamente los riesgos y recomendaciones asociados con el uso de valproato durante el embarazo
 - Guarde una copia del Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual firmado en los registros médicos de la paciente (si es posible, una copia electrónica) y entregue una copia a la paciente o sus padres/tutor legal/cuidador.



D. MUJER CON UN EMBARAZO NO PLANEADO

Primero

1. **Organizar una consulta urgente con su paciente para volver a evaluar su tratamiento lo antes posible**
2. **Explicar por qué debería continuar su tratamiento hasta que haya visto a la paciente**
 - A menos que pueda dar otros consejos basados en su evaluación de la situación.
3. **Cambiar y discontinuar hacia otras alternativas terapéuticas si es adecuado**
 - Lea la sección 5 de esta Guía sobre cómo cambiar o suspender el valproato.
4. **Garantizar que su paciente:**
 - Haya entendido completamente los riesgos relacionados con el valproato y,
 - Considere más asesoramiento.
5. **Iniciar seguimiento prenatal especializado**
 - Esto es para iniciar el seguimiento apropiado del embarazo
 - Esto incluye el seguimiento prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.
 - Cuando una paciente haga una consulta por embarazo, remita a la paciente y a su pareja a un especialista con experiencia en <teratología> para evaluación y asesoramiento sobre el embarazo expuesto.
6. **Los médicos generales deben remitir a su paciente al especialista para hacer cambios y suspender**

En segundo lugar, debe proporcionar a su paciente información adicional:

7. **Prescriptores:** entregue una copia de la Guía del paciente a su paciente o sus padres/tutor legal/cuidador
8. **Farmacéuticos:**
 - Asegúrese de proporcionar la tarjeta de la paciente cada vez que se dispense valproato y de que la paciente comprenda su contenido
 - Dígale a la paciente que guarde la Tarjeta de la Paciente
 - Reforzar los mensajes de seguridad, incluida la necesidad del uso de anticonceptivos efectivos
 - Asegúrese de que la paciente haya recibido la Guía de la Paciente
 - Aconseje a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que contacten inmediatamente a su médico cuando planifiquen un embarazo o en caso de sospecha de embarazo
 - Dispense Valproato en el empaque original con una advertencia externa.

Por último

9. Dirigido al especialista

- Complete y firme el Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual con su paciente o sus padres/tutor legal/cuidador:
 - Este formulario es para asegurar que su paciente haya entendido completamente los riesgos y recomendaciones asociados con el uso de valproato durante el embarazo
 - Guarde una copia del Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual firmado en los registros médicos de la paciente (si es posible, una copia electrónica) y entregue una copia a la paciente o sus padres/tutor legal/cuidador.



5. CAMBIO O SUSPENSIÓN DE VALPROATO

Pacientes con epilepsia

El valproato está contraindicado en el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado.

El valproato está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan las condiciones del programa de prevención del embarazo (consulte la sección 3 de esta Guía).

Si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe reevaluar la terapia con valproato y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de suspender el uso de anticonceptivos.

Si una mujer queda embarazada bajo tratamiento con valproato, debe ser remitida de inmediato a un especialista para considerar opciones de tratamiento alternativas.

Consideraciones generales para pacientes epilépticas:

Emitido por la Fuerza de Tarea Conjunta de la Comisión de Asuntos Europeos de la Liga Internacional contra la Epilepsia (CEA-ILAE, por sus siglas en inglés) y la Academia Europea de Neurología (EAN, por sus siglas en inglés):

- “El retiro de drogas generalmente se lleva a cabo gradualmente durante semanas o meses, lo que brinda la oportunidad de identificar la dosis mínima requerida probable en caso de que ocurra una convulsión durante el retiro de drogas”.
- “El cambio de valproato a un tratamiento alternativo ocurrirá comúnmente durante por lo menos 2 a 3 meses. El nuevo medicamento generalmente se introduce gradualmente como un complemento al valproato. Esto puede tomar hasta 6 semanas para alcanzar una dosis potencialmente efectiva del nuevo tratamiento; a partir de entonces se puede intentar retirar gradualmente el valproato”.

Si, a pesar de los riesgos conocidos del valproato en el embarazo y después de una cuidadosa consideración de un tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales, una mujer embarazada (o una mujer que planea quedar embarazada) debe recibir valproato para la epilepsia:

- No hay un umbral de dosis que se considere sin ningún riesgo. Sin embargo, el riesgo de defectos congénitos y trastornos del desarrollo es mayor a dosis mayores
- Utilizar la dosis efectiva más baja y dividir la dosis diaria de valproato en varias dosis pequeñas que se tomarán durante todo el día
- Utilizar una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar altas concentraciones plasmáticas máximas
- Todas las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser referidas a un especialista con experiencia en *<teratología para evaluación y asesoramiento sobre el embarazo expuesto.*

Referencias

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008; 81(1):1-13.
2. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No: CD010224
3. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192-7.
4. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
5. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647
6. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597- 1605
7. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
8. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3):244-52
9. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
10. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606
11. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
12. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
13. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017