

Valproato: Nuevas restricciones de uso e implementación de un programa de prevención en el embarazo.

Comunicación directa con los profesionales sanitarios

Junio 2021

Estimado profesional de la salud,

Esta comunicación se envía en concordancia con la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) y con la autoridad regulatoria local para informarle de nuevas contraindicaciones, reforzamiento de advertencias y medidas para prevenir la exposición a valproato durante el embarazo.

Resumen

- El valproato no debe usarse en niñas y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no sean tolerados.
- Los niños expuestos *in útero* al valproato tienen un alto riesgo de padecer trastornos graves del desarrollo (hasta en un 30-40% de los casos) y de malformaciones congénitas (en aproximadamente el 10% de los casos).
- En el embarazo y en mujeres en edad fértil se aplican nuevas contraindicaciones:

En epilepsia:

- ✓ el valproato está contraindicado en el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo.
 - ✓ el valproato está contraindicado en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del programa de prevención del embarazo (descritas a continuación)
-
- Para las mujeres en edad fértil que actualmente usan valproato, el tratamiento puede necesitar ser reevaluado para decidir si se cumplen las condiciones del programa de prevención del embarazo (descritos a continuación).

Elementos clave del Programa de Prevención del Embarazo:

El prescriptor debe asegurarse de que:

- Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión, para garantizar su compromiso, discutir opciones terapéuticas y asegurar su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos.
- Se evalúe la posibilidad de embarazo en todas las pacientes.
- La paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.
- La paciente comprende la necesidad de someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, según sea necesario.
- Se aconseja a la paciente con respecto a la anticoncepción y que la paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con valproato.
- La paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte de un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, trastornos bipolares y migraña.
- La paciente comprende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como esté planificando un embarazo para asegurar una discusión oportuna y el cambio a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.
- La paciente comprende la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo.
- La paciente ha recibido la Guía del Paciente.
- La paciente ha reconocido que ha entendido los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de valproato (formulario de reconocimiento de riesgo anual).

Estas condiciones también afectan a las mujeres que no son sexualmente activas a menos que el prescriptor considere que existen razones de peso para indicar que no existe riesgo de embarazo.

En el anexo de esta carta se proporcionan instrucciones más detalladas relacionadas con los siguientes temas:

- el uso de valproato en niñas,
- la necesidad de descartar un embarazo antes del inicio del valproato,
- el uso de métodos anticonceptivos eficaces,

- la revisión anual del tratamiento por parte de un especialista,
- el uso del formulario de reconocimiento de riesgos anual (revisar al inicio del tratamiento y durante el tratamiento, al menos una vez al año),
- qué hacer con el tratamiento con valproato en el momento de la planificación del embarazo y durante el embarazo,
- acciones específicas que debe tomar el farmacéutico, como la entrega de la tarjeta del paciente.

La información del producto de todos los productos que contienen valproato se actualizará en consecuencia.

Se recomienda que las mujeres embarazadas que toman valproato se inscriban en los registros de drogas antiepilépticas y embarazo o recopilación de datos de ese tipo a nivel nacional.

Materiales educativos

Con el fin de ayudar a los profesionales sanitarios y a los pacientes a evitar la exposición al valproato durante el embarazo y para informar a los profesionales de la salud y pacientes/cuidadores sobre los riesgos del valproato y las condiciones de uso, estarán disponibles una tarjeta para el paciente (en el paquete exterior), una guía para el paciente, un formulario de reconocimiento anual de riesgos y una guía para prescriptores, farmacéuticos y otros proveedores de atención médica involucrados en el cuidado de las mujeres en edad fértil que usen valproato.

Se debe proporcionar una guía y una tarjeta del paciente a todas las mujeres en edad fértil que utilicen valproato. Los especialistas deben utilizar un formulario anual de reconocimiento de riesgos en el momento del inicio del tratamiento y durante cada revisión anual de tratamiento con valproato por parte del especialista.

Información de contexto

En 2014, las advertencias y restricciones sobre el uso de valproato en mujeres y niñas fueron reforzadas para minimizar el riesgo de malformaciones y problemas de desarrollo en bebés expuestos a valproato en el útero. Expertos en seguridad de la EMA, el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC), ha revisado el impacto de estas medidas debido a preocupaciones de que las medidas no fueron suficientemente eficaces para concientizar y reducir el uso de valproato de manera adecuada durante el embarazo.

El PRAC consideró que estas preocupaciones estaban bien fundadas y, por lo tanto, ha introducido nuevas medidas.

Riesgo de resultados anormales del embarazo

El valproato se asocia con un riesgo de resultados anormales del embarazo dependiente de la dosis, ya sea que se tome solo o en combinación con otros medicamentos. Los datos sugieren que cuando se toma valproato para la epilepsia con otros medicamentos, el riesgo de resultados anormales del embarazo es mayor que cuando se toma valproato solo.

- El riesgo de malformaciones congénitas es aproximadamente del 10%, mientras que los estudios en niños en edad preescolar expuestos en el útero al valproato muestran que hasta en un 30-40% el desarrollo temprano, como hablar y caminar, se retrasa y tienen habilidades intelectuales bajas, habilidades deficientes de lenguaje y problemas de memoria.^{1,2,3,4,5}
- El Cociente de Inteligencia (CI) medido en un estudio de niños de 6 años con antecedentes de exposición a valproato en el útero, fue en promedio 7-10 puntos más baja que la de los niños expuestos a otros antiepilépticos.⁶
- Los datos disponibles muestran que los niños expuestos al valproato en el útero tienen un mayor riesgo de padecer trastorno del espectro autista (aproximadamente tres veces) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces) en comparación con la población general del estudio.⁷
- Datos limitados sugieren que los niños expuestos al valproato en el útero pueden tener más probabilidades de desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).⁸

Llamar para informar

Toda sospecha de eventos adversos se debe de informar ante su Autoridad de Salud correspondiente, tal como está estipulado.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional.

Puntos de contacto de la empresa

Para reporte de eventos adversos, puede contactar a nuestro Departamento de Farmacovigilancia al correo drugs.camwi@sanofi.com. Igualmente, en caso de necesitar más información, con nuestro Departamento Médico, al correo infomed.pac@sanofi.com

Anexo

Más detalles sobre el programa de prevención del embarazo

La siguiente información debe leerse junto con las condiciones del programa de prevención embarazo que se describen en la carta anterior.

Niñas

- No se debe recetar valproato a niñas o mujeres en edad fértil, a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado.
- Los prescriptores deben asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas comprendan la necesidad de comunicarse con el especialista una vez que la niña que usa valproato experimente la menarquia.
- El prescriptor debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas que hayan experimentado menarquia reciban la información completa sobre los riesgos de enfermedades congénitas, malformaciones y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para niños expuestos al valproato en el útero.
- En pacientes que experimentaron menarquia, el especialista que prescribe debe reevaluar la necesidad de terapia con valproato anualmente y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si el valproato es el único tratamiento adecuado, debe discutirse la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces y todas las demás condiciones del programa de prevención del embarazo. El especialista debe hacer esfuerzos para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen la edad adulta.

Prueba de embarazo

Debe descartarse el embarazo antes de iniciar el tratamiento con valproato. El tratamiento con valproato no debe iniciarse en mujeres en edad fértil sin una prueba de embarazo negativa (prueba de embarazo plasmática), confirmada por un proveedor de atención médica, para descartar un uso no intencionado durante el embarazo.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil a quienes se prescribe valproato deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces ininterrumpidos durante toda la duración del tratamiento con valproato. A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y deben ser referidas para asesoramiento anticonceptivo si no están utilizando un método anticonceptivo eficaz. Deben utilizarse al menos un método eficaz de anticoncepción (preferiblemente un método independiente del usuario, como un dispositivo o implante intrauterino) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera.

Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada caso al elegir el método anticonceptivo que involucre a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y cumplimiento de las medidas elegidas.

Incluso si tiene amenorrea, la paciente debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz. Revisiones anuales del tratamiento por un especialista.

Revisión anual de tratamiento por un especialista

El especialista debe revisar al menos una vez al año si el valproato es el tratamiento más adecuado para la paciente, discutir el formulario de reconocimiento de riesgo anual, al inicio y durante cada revisión y asegurarse de que la paciente haya entendido su contenido.

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe reevaluar la terapia con valproato y considerar alternativas de tratamiento.

Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir más asesoramiento sobre los riesgos del valproato para el feto para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

En caso de embarazo

Está contraindicado el uso de valproato como tratamiento para el trastorno bipolar y profilaxis de los ataques de migraña durante el embarazo. El valproato como tratamiento para la epilepsia está contraindicado durante el embarazo a menos que no existe un tratamiento alternativo adecuado.

Si una mujer que toma valproato queda embarazada, debe ser derivada inmediatamente a un especialista para reevaluar el tratamiento con valproato y considerar alternativas de tratamiento. Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas maternas y el estatus epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el feto.

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

- Usar la dosis efectiva más baja y dividir la dosis diaria de valproato en varias dosis pequeñas para tomarse durante todo el día. Puede ser preferible el uso de una formulación de liberación prolongada a otras formulaciones de tratamiento para evitar concentraciones plasmáticas máximas elevadas.

Todas las pacientes con un embarazo expuesto al valproato y sus parejas deben ser derivadas a un especialista con experiencia en teratología para evaluación y asesoramiento sobre el embarazo. Debe realizarse un seguimiento prenatal especializado para detectar la posible

aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones. La suplementación 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 debidos a exposición al valproato.

Los farmacéuticos deben:

- Proporcionar la tarjeta del paciente con cada dispensación de valproato y ver que las pacientes comprenden su contenido.
- Reforzar los mensajes de seguridad, incluida la necesidad de una anticoncepción eficaz.
- Aconsejar a las pacientes que no suspendan la medicación con valproato y que contacten de inmediato con un especialista en caso de embarazo planeado o sospechado.
- Dispense valproato en el paquete original con una advertencia externa. En algunos países donde el valproato se puede desembalar en las farmacias, se debe evitar desembalar. En las situaciones donde esto no se puede evitar, proporcione siempre una copia del prospecto, la tarjeta del paciente y la caja si está disponible.

REFERENCIAS

- 1 Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.
- 2 Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.
- 3 Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643–647.
- 4 Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597–1605.
- 5 Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.
- 6 Meador KJ, et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244–52.
- 7 Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–1703.
- 8 Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240–246.

GUÍA PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

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

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 incluyen, 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:

- 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 con prueba de embarazo negativa (es decir, prueba de embarazo en plasma) hasta que no sea 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 anticoncepción 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 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 la exposición al fármaco durante el embarazo.

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 a la paciente los mensajes de seguridad, incluida la necesidad de usar anticonceptivos efectivos,
3. Aconseje a la paciente que no deje de tomar valproato y que se comunique urgentemente con su médico cuando planea 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, craneoestenosis, 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 estudio.¹⁰

2- EL PAPEL DE LOS DIFERENTES PROFESIONALES DE LA SALUD

ESPECIALISTA:

- Diagnóstico
- Inicio del tratamiento después de la prueba de embarazo negativa (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 de tratamiento
- Completar y firmar el Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual con su Paciente, en:
 - el inicio del tratamiento,
 - cada visita anual,
 - cuando una paciente 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 al fármaco.

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 a la paciente a su especialista para que lo cambie y lo suspenda o si su condición empeora
- Proporcionar la Guía de la Paciente y recordarle que puede conseguir información en línea sobre el uso de valproato en mujeres en edad fértil y los riesgos de uso durante el embarazo en la página <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/> o contactando infomed.pac@sanofi.com

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 en malformaciones congénitas para que pueda darle el seguimiento adecuado.

FARMACÉUTICO:

- Asegúrese de proporcionar la tarjeta del paciente cada vez que dispense valproato y que la paciente comprenda su contenido
- Recuerde a la paciente los mensajes de seguridad, incluida la necesidad de una anticoncepción efectiva
- Asegúrese de que la paciente haya recibido la Guía de la 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
- Dispense 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 una anticoncepción efectiva ininterrumpida 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:

En primer lugar:

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

- 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 (prueba de embarazo en sangre) 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 a la niña según su edad)

- Explicar a los padres/tutores legales/cuidadores (y a la niña según su edad) la importancia de consultar con un especialista tan pronto como la niña tratada con valproato experimente la 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:

- 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
- Refuerce los mensajes de seguridad, incluida la necesidad del uso de anticonceptivos efectivos
- Asegúrese de que la paciente haya recibido la Guía de la Paciente y recuérdale que puede conseguir información en línea en la página <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/> o contactando infomed.pac@sanofi.com
- 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.

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 del tratamiento (por lo menos anual)

2. Explique y asegúrese que su paciente entienda

- Los riesgos para el embarazo que están asociados con la afección subyacente
- Los riesgos relacionados con el valproato cuando se usa en el embarazo
- 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 sangre), 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 e indíquele que existe información en línea sobre el uso de valproato en la página <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/> o contactando infomed.pac@sanofi.com
- 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. MUJERES CON EDAD FÉRTIL POTENCIAL QUE ESTÁN PLANEANDO UN EMBARAZO

Primero

1. Recuerde y asegúrese que su paciente comprenda los riesgos de defectos congénitos y trastornos del desarrollo.

- Informe a su paciente que estos pueden ser gravemente 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 valproato.¹¹
- Pero también informe a su paciente sobre los riesgos de convulsiones no tratadas y trastornos bipolares.

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 monitoreo 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 dispense valproato y que la paciente comprenda su contenido
- Dígale a la paciente que guarde la Tarjeta de la Paciente
- Refuerce los mensajes de seguridad, incluida la necesidad del uso de anticonceptivos efectivos
- Asegúrese de que la paciente haya recibido la Guía de la Paciente e indíquele que existe información en línea sobre el uso de valproato en la página <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/> o contactando infomed.pac@sanofi.com
- 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 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 que la paciente comprenda su contenido
- Dígale a la paciente que guarde la Guía de la Paciente
- Refuerce los mensajes de seguridad, incluida la necesidad del uso de anticonceptivos efectivos
- Asegúrese de que la paciente haya recibido la Guía de la Paciente e indíquele que existe información en línea sobre el uso de valproato en la página <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/> o contactando infomed.pac@sanofi.com
- 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. Evite el desempaque de valproato en las farmacias. Si esto fuera inevitable, disponga de una copia del inserto, una guía para la paciente y la caja de ser posible.

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 durante el embarazo a menos que no exista 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 (ver 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. Deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que la anticoncepción sea interrumpida.

Si una mujer en tratamiento con valproato queda embarazada, debe ser derivada inmediatamente a un especialista para que considere alternativas de tratamiento.

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 la droga generalmente se lleva a cabo gradualmente durante semanas o meses, lo que brinda la oportunidad de identificar la dosis mínima requerida en caso de que ocurra una convulsión durante este tiempo”.

- “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 mínima efectiva 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
- 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 a valproato.

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, Dalgaard 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

Guía de la paciente

Valproato (Valpakine®) Anticoncepción y embarazo: lo que debe saber

Este folleto está dirigido a ti si eres niña o mujer que toma cualquier medicamento que contenga valproato (o su tutor / representante legal).

Es una medida de minimización de riesgos que forma parte del Programa de Prevención de Embarazo cuyo objetivo es minimizar la exposición durante el embarazo durante el tratamiento con valproato.

Contiene información clave sobre el riesgo del uso de valproato durante el embarazo.

Información sobre el uso de valproato en mujeres en edad fértil y el potencial y los riesgos del uso de valproato durante el embarazo también se pueden encontrar en línea en <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/> o contactando infomed.pac@sanofi.com

- Es importante leer esto si su médico le ha recomendado valproato como el mejor tratamiento para usted.
- El tipo de riesgo de usar valproato durante el embarazo es el mismo para todas las niñas y mujeres que toman valproato.
- Lea este folleto junto con el inserto dentro de la caja de medicamentos.
- Es importante que lea el prospecto incluso si ha estado tomando valproato durante un tiempo.
- Esto se debe a que contiene la información más actualizada sobre su medicamento.
- Puede resultarle útil hablar sobre este folleto con su pareja, amigos y familiares.
- Pregúntele a su médico o farmacéutico si tiene alguna pregunta.
- Conserve este folleto. Es posible que tenga que volver a leerlo.

* Valproato también conocido como Valpakine®

CONTENIDO

1. Información clave para recordar
2. Anticoncepción para mujeres adolescentes y mujeres que pueden embarazarse.
3. ¿Cuáles son los riesgos de tomar valproato* durante el embarazo?
4. Defectos de nacimiento
5. Problemas de desarrollo y aprendizaje
6. ¿Qué significa esto para mí?
 - Estoy iniciando tratamiento con valproato.
 - Estoy tomando valproato y no estoy planeando una familia.
 - Estoy tomando valproato y estoy planeando una familia.
 - Estoy tomando valproato y me he quedado embarazada.

1- INFORMACIÓN CLAVE PARA RECORDAR

- El valproato* es un medicamento eficaz para la epilepsia y el trastorno bipolar.
- Valproato* solo debe ser tomado por mujeres o niñas a menos que nada más funcione. Esto es porque el valproato puede dañar gravemente al feto cuando se toma durante el embarazo. Cualquiera que sea tu enfermedad nunca deje de tomar valproato a menos que su médico se lo indique.
- Utilice siempre un método anticonceptivo eficaz cuando esté tomando valproato.
 - Utilice métodos anticonceptivos durante todo el tiempo que esté tomando valproato.
 - No deje de usar el anticonceptivo en ningún momento.
- Su médico le recomendará un método anticonceptivo eficaz.
- Esto es para evitar que tenga un embarazo no planificado.
- Programe una cita urgente con su médico si cree que está embarazada.
- Consulte a su médico de inmediato si está pensando en tener un bebé y no deje de usar anticoncepción hasta que lo haya hecho.

* Valproato también conocido como Valpakine®

- Nunca deje de tomar valproato* a menos que su médico se lo diga porque su enfermedad empeorar.
- Recuerde visitar a su especialista con regularidad, al menos una vez al año.
- Durante esta visita, tanto usted como su médico discutirán y firmarán un Formulario de Reconocimiento de Riesgo para asegurarse de que conoce y comprende los riesgos de tomar valproato durante el embarazo.

2. ANTICONCEPCIÓN PARA MUJERES ADOLESCENTES Y MUJERES QUE PUEDEN QUEDAR EMBARAZADAS

¿Por qué necesito usar anticonceptivos?

Utilice siempre un método anticonceptivo eficaz cuando tome valproato*:

- Utilice anticonceptivos durante todo el tiempo que esté tomando valproato*.
- No deje de usar el anticonceptivo en ningún momento.

Su médico le recomendará un método anticonceptivo eficaz.

Esto es para evitar que tenga un embarazo no planificado.

¿Qué tipo de anticoncepción debo usar?

Consulte con su médico cuál es el mejor método anticonceptivo para usted.

Consulte a su médico, ginecólogo / obstetra para obtener un asesoramiento completo.

3. ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS DE TOMAR VALPROATO* DURANTE EL EMBARAZO?

Riesgos para el feto

Si toma valproato* durante el embarazo, puede dañar gravemente al feto.

-Los riesgos son mayores con valproato* que con otros medicamentos para la epilepsia o trastorno bipolar.

-Los riesgos están presentes incluso con dosis más pequeñas de valproato*: cuanto mayor es la dosis, mayor el riesgo.

* Valproato también conocido como Valpakine®

¿Cómo puede dañar a mi hijo?

Tomar valproato* durante el embarazo puede dañar a su hijo de dos maneras:

- Defectos de nacimiento cuando nace el niño
- Problemas con el desarrollo y el aprendizaje a medida que el niño crece.

4. DEFECTOS DE NACIMIENTO

La ingesta de valproato* durante el embarazo puede provocar graves defectos de nacimiento.

En mujeres de la población general:

- De 2 a 3 bebés de cada 100 tendrán un defecto congénito.

En mujeres que toman valproato* durante el embarazo:

- Aproximadamente 10 bebés de cada 100 tendrán un defecto congénito.

¿Qué tipo de defectos de nacimiento pueden ocurrir?

- Espina bífida (los huesos de la columna no se desarrollan correctamente).
- Malformaciones de la cara y el cráneo, incluidos el "labio leporino" y el "paladar hendido". (el labio superior o y los huesos de la cara están partidos).
- Malformaciones de las extremidades, corazón, riñón, tracto urinario y órganos sexuales.
- Problemas de audición o sordera.

5. PROBLEMAS DE DESARROLLO Y APRENDIZAJE

Tomar valproato* durante el embarazo podría afectar el desarrollo de su hijo a medida que crece.

En mujeres que toman valproato* durante el embarazo:

- Hasta 30 a 40 niños de cada 100 pueden tener problemas de desarrollo.

Se desconocen los efectos a largo plazo.

Se pueden observar los siguientes efectos sobre el desarrollo:

- Aprender a caminar y hablar tardíamente.
- Menor inteligencia que otros niños de la misma edad.
- Pobres habilidades del habla y el lenguaje.
- Problemas de memoria.

Los hijos de madres que toman valproato* durante el embarazo tienen más probabilidades de tener autismo o trastornos del espectro autista y tienen un riesgo creciente de desarrollar trastorno de déficit de atención y / o hiperactividad.

* Valproato también conocido como Valpakine®

6. ¿QUÉ SIGNIFICA ESTO PARA MÍ?

Elija y lea las situaciones que se apliquen a usted de las situaciones que se describen a continuación:

- Estoy comenzando el tratamiento con valproato*.
- Estoy tomando valproato* y no estoy planeando una familia.
- Estoy tomando valproato* y estoy planeando una familia.
- Estoy tomando valproato* y me he quedado embarazada.

Estoy iniciando tratamiento con valproato*

Su médico le explicará por qué cree que el valproato* es el medicamento adecuado para usted y le hablará acerca de todos los riesgos conocidos:

- Si es demasiado joven para quedar embarazada:
 - Su médico solo debe tratarla con valproato* si nada más funciona.
 - Es importante que usted y sus padres / cuidador conozcan estos riesgos de valproato* cuando se usa durante el embarazo. Esto es para que sepas qué hacer cuando estés lo suficientemente mayor para tener hijos.
 - Usted o sus padres / cuidadores deben comunicarse con el especialista una vez que experimente menarquia durante el uso de valproato*.
- Si ya tiene la edad suficiente para quedarse embarazada:
 - Su médico solo debe tratarla con valproato* si no está embarazada y está usando anticoncepción.
 - Su médico le pedirá que se realice una prueba de embarazo antes de comenzar con valproato*, o a partir de entonces si es necesario. Esto es para asegurarse de que no esté embarazada.
 - Utilice siempre métodos anticonceptivos eficaces cuando tome valproato*:
 - Use anticonceptivos durante todo el tiempo que esté tomando valproato*.
 - No deje de usar el anticonceptivo en ningún momento.

* Valproato también conocido como Valpakine®

Su médico le recomendará un método anticonceptivo eficaz.

Esto es para asegurarse que no quede embarazada.

- Deberá revisar su tratamiento con su médico con regularidad (al menos una vez al año).

- En esta visita inicial, su médico le pedirá que lea y firme un Formulario de Reconocimiento de Riesgo anual: esto es para asegurarse de que está bien informada y ha entendido todos los riesgos relacionados con el uso de valproato* durante el embarazo y recomendaciones para evitar que pueda quedar embarazada mientras toma valproato*.

- Si decide que quiere formar una familia, hable con su médico sobre esto lo antes posible.

- No interrumpa el uso de valproato ni utilice anticonceptivos, hasta que haya podido hablar sobre esto con su médico.

- Debe hablar con su médico sobre los riesgos para la salud de su bebé mientras mantiene su enfermedad bajo control.

- Usted y su médico deben ponerse de acuerdo sobre qué hacer con su tratamiento antes de comenzar a intentar tener un bebé.

Estoy tomando valproato* y no estoy planeando una familia.

Utilice siempre un método anticonceptivo eficaz si está tomando valproato* y no planea tener un bebé.

- Utilice anticonceptivos durante todo el tiempo que esté tomando valproato*.
- No deje de usar el anticonceptivo en ningún momento.

Hable con su médico o ginecólogo / obstetra o partera / profesional en la clínica de planificación familiar si necesita asesoramiento sobre el método anticonceptivo.

Consulte a su médico de inmediato si cree que está embarazada.

Nunca deje de tomar valproato* hasta que lo haya discutido con su médico incluso en caso de quedar embarazada, ya que puede ser peligroso para usted y su bebé.

Deberá revisar su tratamiento con su médico con regularidad (al menos una vez al año).

Durante la visita anual, su médico le pedirá que lea y firme un formulario de reconocimiento de riesgos: esto es para asegurarse de que conoce y comprende todos los riesgos relacionados con el uso de valproato* durante el embarazo y recomendaciones para evitar que pueda quedar embarazada mientras toma valproato*.

* Valproato también conocido como Valpakine®

Estoy tomando valproato* y estoy planeando una familia.

Si está planeando tener un bebé, primero hable con su médico, pero:

- Siga tomando valproato*
- Siga usando anticonceptivos hasta que haya hablado con su médico.

Es importante que no quede embarazada hasta que usted y su médico hayan hablado.

Puede que su médico deba cambiar su medicamento mucho tiempo antes de quedar embarazada, esto es para asegurarse de que su enfermedad sea estable.

-Debe hablar sobre lo que se puede hacer para reducir los riesgos para la salud de su bebé mientras mantiene su enfermedad bajo control.

-Pregúntele a su médico acerca de tomar ácido fólico cuando planea tener un bebé. El ácido fólico puede reducir el riesgo general de espina bífida y aborto espontáneo temprano que existe con todos los embarazos, sin embargo, es poco probable que reduzca el riesgo de defectos de nacimiento asociados con el uso de valproato*.

Deberá revisar su tratamiento con su médico con regularidad (al menos una vez al año).

Durante esta visita, su médico le pedirá que lea y firme un formulario de reconocimiento de riesgos: esto es para asegurarse de conocer bien y haber comprendido todos los riesgos y recomendaciones relacionados con el uso de valproato* durante el embarazo.

* Valproato también conocido como Valpakine®

Estoy tomando valproato* y he quedado embarazada

Si cree que puede estar embarazada:

No deje de tomar valproato*; esto se debe a que su epilepsia o trastorno bipolar pueden empeorar.

Hable de inmediato con su médico. Esto es para que pueda hablar sobre sus opciones. Su médico puede decirle que es posible que deba cambiar a otro tratamiento y le explicará cómo hacer la transición de valproato* a este nuevo tratamiento.

Los bebés de madres que toman valproato* durante el embarazo tienen un mayor riesgo de:

- defectos de nacimiento y
- problemas de desarrollo y aprendizaje.

Ambos pueden afectar seriamente la vida de su hijo.

En algunas circunstancias, es posible que no siempre sea posible cambiar a otro tratamiento. Por favor diríjase a su médico para obtener información adicional.

Durante esta visita, su médico le pedirá que lea y firme un formulario de reconocimiento de riesgos: esto es para asegurar que Ud. conoce bien y ha comprendido todos los riesgos y recomendaciones relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.

Serás monitoreada muy de cerca:

- Esto es para asegurarse de que su enfermedad esté controlada.
- También es para comprobar cómo se está desarrollando su bebé.

* Valproato también conocido como Valpakine®

Tarjeta de la paciente

Ficha para la paciente de valproato (Valpakine®): anticoncepción y embarazo

Lo que debe saber *

- El valproato es un medicamento eficaz para la epilepsia, el trastorno bipolar y la migraña.
- El valproato puede dañar gravemente al feto cuando se toma durante el embarazo.
- Utilice siempre un método anticonceptivo eficaz sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con valproato.
- Recuerde visitar a su especialista al menos una vez al año.

Lo que debe hacer *

- Lea el prospecto detenidamente antes de usar.
- Nunca deje de tomar valproato a menos que su médico se lo indique, ya que su afección puede empeorar.
- Si está pensando en tener un bebé, no deje de usar valproato y anticoncepción antes de hablar con su médico.
- Si cree que está embarazada: programe una cita urgente con su médico.
- Pídale a su médico que le dé la guía del paciente.

Puede encontrar más información sobre el uso de valproato visitando <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/> o contactando infomed.pac@sanofi.com

*Esto aplica para todas las niñas y mujeres que usan valproato y que podrían quedar embarazadas.

Mantenga esta tarjeta en un lugar seguro para que siempre sepa qué hacer.

