

## Comunicación para profesionales sanitarios

### **Valproato (▼ Depakine®/▼ Depakine Crono®, ▼ Ácido Valproico GES®): Nuevas restricciones de uso; puesta en práctica del Programa de Prevención de Embarazos.**

Julio 2018

Estimado profesional sanitario:

Le enviamos esta carta de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para informarle de las **nuevas e importantes contraindicaciones, advertencias de uso y medidas para evitar la exposición a valproato durante el embarazo.**

#### Resumen

- **Valproato no debe utilizarse en niñas ni en mujeres con capacidad para concebir, salvo que los demás tratamientos no sean eficaces o no se toleren.**
- **Los niños expuestos a valproato en el útero presentan un alto riesgo de sufrir trastornos graves del desarrollo (hasta un 30-40 % de los casos) y malformaciones congénitas (aproximadamente en el 10 % de los casos).**
- **Se han establecido nuevas contraindicaciones para el uso de valproato durante el embarazo y en mujeres con capacidad para concebir:**
  - **En la epilepsia**
    - **Valproato está contraindicado durante el embarazo, salvo que no se disponga de tratamiento alternativo adecuado.**
    - **Valproato está contraindicado en mujeres con capacidad para concebir, excepto que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos (que se describen a continuación).**
  - **En el trastorno bipolar**
    - **Valproato está contraindicado durante el embarazo.**
    - **Valproato está contraindicado en mujeres con capacidad para concebir, exceptuando a las que cumplan las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos (que se describen a continuación).**
- **En las mujeres con capacidad para concebir que actualmente estén tomando valproato puede ser necesario reevaluar el tratamiento para decidir si se cumplen las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos (que se describen a continuación).**

## Elementos clave del Programa de prevención del embarazo:

El médico que prescriba este medicamento debe garantizar que:

- Se evalúan las circunstancias individuales en cada caso, implicando a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso, discutir las opciones terapéuticas y asegurar que comprende los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos.
- **Se evalúa la posibilidad de embarazo en todas las pacientes.**
- **La paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico para los niños expuestos a valproato en el útero**, así como la magnitud de estos riesgos.
- **La paciente entiende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo** antes del inicio del tratamiento, y durante el mismo según se considere necesario.
- **Se asesora a la paciente sobre métodos anticonceptivos; la paciente está capacitada para cumplir con el uso de métodos anticonceptivos eficaces** de manera ininterrumpida durante todo el tratamiento con valproato.
- **La paciente entiende la necesidad de una revisión periódica (al menos una vez al año)** del tratamiento por parte de un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o del trastorno bipolar.
- **La paciente entiende la necesidad de visitar a su médico tan pronto como planea o esté planeando un embarazo**, para garantizar un diálogo temprano y cambiar a un tratamiento alternativo antes de la interrupción del uso de métodos anticonceptivos y de la concepción.
- **La paciente entiende la necesidad de visitar con carácter urgente a su médico en caso de embarazo.**
- **La paciente ha recibido la guía del paciente.**
- La paciente ha reconocido que entiende los riesgos y las precauciones necesarias asociadas al uso de valproato. La paciente firma el Formulario Anual de Conocimiento de Riesgos que ha de ser incluido en su historia clínica.

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

En el anexo a esta carta se proporcionan instrucciones más detalladas relacionadas con los siguientes aspectos:

- el uso de valproato en niñas,
- la necesidad de descartar un embarazo antes del inicio del tratamiento con valproato,
- el uso de métodos anticonceptivos eficaces,
- la revisión anual del tratamiento por parte de un especialista,
- el uso del Formulario Anual de Conocimiento de Riesgos (en el momento del inicio del tratamiento y durante la revisión del mismo, al menos una vez al año),
- qué hacer con respecto al tratamiento con valproato en el momento de planear un embarazo y durante el mismo

La información del producto (ficha técnica y prospecto) se actualizará con esta información y nuevas condiciones de uso. Esta información también está disponible mediante los materiales informativos de seguridad de Depakine/Depakine Crono, de los cuales se pueden conseguir ejemplares adicionales a través del Departamento de Farmacovigilancia de Sanofi y en la página web de la AEMPS: <https://cima.aemps.es/cima/materiales.do?prActiv1=%25VALPROATO%25>

Se recomienda a los neurólogos que participen en el registro europeo EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, [www.eurapinternational.org/registry](http://www.eurapinternational.org/registry)). Ello permitirá obtener un mejor conocimiento de los riesgos asociados con antiepilépticos cuando se utilizan durante el embarazo.

## **Material informativo sobre seguridad (información sobre prevención de riesgos)**

Para ayudar a los profesionales sanitarios y a las pacientes a evitar la exposición a valproato durante el embarazo, se dispondrá de una tarjeta de información para la paciente (en el exterior de las cajas de Depakine/Depakine Crono), una guía de la paciente, un formulario anual de conocimiento de riesgos y una guía para médicos, farmacéuticos y otros profesionales sanitarios implicados en la atención a mujeres con capacidad para concebir que utilizan valproato. Estos materiales se elaboran para informar a los profesionales sanitarios y a las pacientes o a sus cuidadores sobre los riesgos del valproato y las condiciones de uso.

**La guía de la paciente y la tarjeta de la paciente se deben proporcionar a todas las mujeres con capacidad para concebir que estén tomando valproato. Es necesario que el especialista utilice un formulario anual de conocimiento de riesgos en el momento del inicio del tratamiento y durante cada revisión anual. Este formulario ha de ser firmado por la paciente y médico prescriptor y ha de guardarse en la historia clínica.**

### **Antecedentes sobre este asunto**

En 2014, las advertencias y restricciones del uso de valproato en mujeres y niñas fueron reforzadas, para minimizar el riesgo de malformaciones y los problemas de desarrollo en niños expuestos a valproato en el útero. El Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo de la EMA (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*), ha revisado recientemente el impacto de estas medidas debido a la preocupación de que estas no hayan sido lo suficientemente eficaces para aumentar la concienciación y reducir el uso de valproato durante el embarazo de manera apropiada. El PRAC ha concluido que esta preocupación estaba fundamentada y, por tanto, ha introducido nuevas medidas.

#### *Riesgo de desenlace anormal del embarazo*

Valproato está asociado a un riesgo, dependiente de la dosis, de desenlace anómalo del embarazo, ya sea en monoterapia o asociado con otros medicamentos. Los datos indican que, el uso de valproato asociado con otros antiepilépticos, incrementa el riesgo de desenlace anómalo del embarazo en mayor medida que el uso de valproato en monoterapia. Cuando el valproato se administra en monoterapia:

- El riesgo de malformaciones congénitas es de aproximadamente el 10 % en los niños expuestos en el útero.
- Los estudios realizados en niños en edad preescolar expuestos a valproato en el útero muestran que hasta el 30-40 % experimentan retrasos en el desarrollo temprano, como en el habla y la marcha, tienen una capacidad intelectual baja, aptitudes lingüísticas deficientes y problemas de memoria.<sup>1,2,3,4,5</sup>
- El coeficiente intelectual (CI) medido en un estudio realizado en niños de 6 años con exposición a valproato en el útero fue en promedio de 7-10 puntos por debajo del de niños expuestos a otros antiepilépticos.<sup>6</sup>
- Los datos disponibles muestran que los niños expuestos a valproato en el útero presentan un mayor riesgo de padecer alteraciones del espectro autista (aproximadamente tres veces más) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces más) en comparación con la población general<sup>7</sup>.
- Existen datos limitados que sugieren que los niños expuestos a valproato en el útero pueden tener mayor tendencia a desarrollar síntomas del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH).<sup>5</sup>

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla:

([http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf)) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente también se pueden notificar al Departamento de Farmacovigilancia de Sanofi y de GES en los datos de contacto indicados más abajo.

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

### **Información adicional**

Si necesita información adicional o desea cualquier aclaración, por favor contacte con el Departamento de Farmacovigilancia de Sanofi y de GES en los datos de contacto indicados más abajo.

**Xavier Marfà**  
**Responsable de Farmacovigilancia Sanofi**  
Teléfono de contacto: 934859649  
Correo electrónico: [ES-FARMACOVIGILANCIA@sanofi.com](mailto:ES-FARMACOVIGILANCIA@sanofi.com)

**Carmen Cortina**  
**Responsable de Farmacovigilancia de GES/Genfarma**  
Teléfono de contacto: +34 917 103 189  
Correo electrónico: [farmacovigilancia@genfarma.es](mailto:farmacovigilancia@genfarma.es)

### **Anexo**

#### **Información adicional sobre el Programa de Prevención de Embarazos**

La siguiente información deberá leerse junto con las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos que se describen en la carta anterior, también se incluirá en las fichas técnicas del fármaco una vez actualizadas.

#### **Niñas**

- No debe prescribirse valproato a niñas (ni a mujeres con capacidad para concebir), salvo que no se disponga de tratamiento alternativo adecuado.
- Los médicos que prescriban valproato deben garantizar que los progenitores o los cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con el especialista una vez que la niña presente la menarquia.
- El médico que prescriba este medicamento, debe garantizar que se proporciona a los progenitores o a los cuidadores de las niñas que han presentado la menarquía, una información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico, incluyendo la magnitud de estos riesgos en los niños expuestos a valproato en el útero.
- En las pacientes que presenten la menarquia, el especialista deberá reevaluar la necesidad del tratamiento con valproato una vez al año y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si el valproato es el único tratamiento adecuado, deberá discutirse la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz así como todas las demás condiciones del Programa de prevención de embarazos. El especialista hará todo lo posible por cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de llegar a la edad adulta.

#### **Prueba de embarazo**

Debe descartarse el embarazo antes de iniciar el tratamiento con valproato. No debe iniciarse el tratamiento con valproato en mujeres con capacidad para concebir sin un resultado negativo en la prueba de embarazo (prueba de embarazo en plasma), confirmado por un profesional sanitario, para evitar su uso involuntario durante el embarazo.

### Métodos anticonceptivos

Las mujeres con capacidad para concebir, a las que se ha prescrito valproato, deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz de manera ininterrumpida durante todo el tratamiento. Se proporcionará a estas pacientes información completa sobre la prevención del embarazo y serán derivadas para obtener asesoramiento sobre métodos anticonceptivos eficaces en caso necesario.

Se utilizará al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente una forma de uso independiente de la usuaria, como el dispositivo intrauterino o el implante) o dos métodos anticonceptivos complementarios que incluyan un método de barrera. En cada caso se evaluarán las circunstancias individuales y se involucrará a la paciente en la discusión sobre la elección del método anticonceptivo, para garantizar su compromiso y cumplimiento con las medidas elegidas. Incluso si presenta amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

### Revisiones anuales del tratamiento por parte de un especialista

El especialista revisará al menos una vez al año si el valproato es el tratamiento más adecuado para la paciente. El especialista deberá discutir el Formulario Anual de Conocimiento de Riesgos, al inicio y durante cada revisión anual y asegurarse de que la paciente ha entendido su contenido.

### Planificación de un embarazo

En el caso de la indicación de epilepsia, si una mujer tiene previsto quedarse embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia deberá reevaluar el tratamiento con valproato y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se hará lo posible por cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la interrupción del uso de métodos anticonceptivos y concepción. Si el cambio no es posible, la mujer recibirá asesoramiento adicional con respecto a los riesgos del valproato en el feto como apoyo a la toma de una decisión informada sobre planificación familiar.

En el caso de la indicación de trastorno bipolar, si una mujer está planeando quedarse embarazada deberá visitar a un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar y, se interrumpirá o, si es necesario, se cambiará a un tratamiento alternativo antes de la interrupción del uso de métodos anticonceptivos y concepción.

### En caso de embarazo

Valproato como tratamiento para el trastorno bipolar está contraindicado durante el embarazo.

Valproato como tratamiento para la epilepsia está contraindicado en el embarazo, excepto que no se disponga de tratamiento alternativo adecuado.

Si una mujer que está tomando valproato se queda embarazada, deberá ser remitida de inmediato a un especialista para la reevaluación del tratamiento con valproato y la consideración de opciones de tratamiento alternativas. Durante el embarazo, las crisis tonicoclónicas maternas y el estatus epiléptico con hipoxia materno pueden suponer un riesgo particular de muerte para la madre y el feto.

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

- Usar la dosis eficaz más baja y dividir la dosis diaria de valproato en varias dosis pequeñas que se tomarán a lo largo del día. Puede ser preferible el uso de una formulación de liberación prolongada a otras formulaciones de tratamiento para evitar picos elevados de concentración en plasma.

Todas las pacientes con exposición a valproato durante el embarazo y sus parejas deben ser remitidas a un especialista con experiencia en teratología para la evaluación y el asesoramiento sobre el embarazo expuesto. Debe iniciarse una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos congénitos del tubo neural u otras malformaciones.

Previamente al embarazo, los suplementos de folato pueden disminuir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden producirse en todos los embarazos. Sin embargo, las evidencias disponibles no sugieren que impida los defectos congénitos o las malformaciones debidas a la exposición a valproato.

El farmacéutico se asegurará de:

- Suministrar la Tarjeta de Información para la paciente cada vez que se dispense valproato y de que la paciente comprende su contenido.
- Resaltar los puntos clave de seguridad, incluyendo la necesidad de usar métodos anticonceptivos efectivos.
- Informar a la paciente de la necesidad de contactar al especialista inmediatamente y de no interrumpir el tratamiento con valproato en caso de planear un embarazo o de que sospeche que pueda estar embarazada.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.

<sup>3</sup> Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643–647.

<sup>4</sup> Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597–1605.

<sup>5</sup> Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–1703.

<sup>8</sup> 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.