

**Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS)\_ febrero 2015**

(Esta información también se encuentra disponible en la web de la AEMPS ([www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)), sección CIMA)

**INFORMACIÓN SOBRE PREVENCIÓN DE RIESGOS:  
USO DE VALPROATO (▼DEPAKINE®) /VALPROMIDA (▼DEPAMIDE®)  
EN MUJERES**

**GUÍA PARA PROFESIONALES SANITARIOS**

▼ Estos medicamentos están sujetos a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

**1- PRESENTACIÓN**

Valproato, Valpromida o Ácido valproico, son principios activos con efectos teratogénicos ya conocidos que puede causar malformaciones congénitas. Hay datos disponibles que muestran que la exposición a valproato en el útero se puede asociar a un riesgo elevado de trastornos del desarrollo. Los riesgos se describen brevemente a continuación.

**Esta guía pretende informar a los profesionales sanitarios sobre los riesgos asociados al uso de valproato/valpromida en mujeres en edad fértil o embarazadas.**

La guía proporcionará información actualizada hasta la fecha sobre el riesgo de presentar trastornos en el desarrollo en los niños de mujeres que han tomado valproato durante el embarazo. También describe el riesgo ya conocido de malformaciones congénitas en los bebés que han estado expuestos al medicamento.

**Esta guía deberá usarse junto con: Un folleto informativo para pacientes (Anexo 1) que resume la información sobre la relación entre la administración de valproato durante el embarazo y el riesgo para el bebé de presentar malformaciones y trastornos del desarrollo. Destaca los puntos clave para la gestión del tratamiento:**

- Léalo, ya que puede ayudarle a proporcionar información adecuada a su paciente.
- Proporcione una copia a su paciente.
- Puede conseguir más ejemplares en caso necesario, solicitándolos por correo electrónico a: [es-farmacovigilancia@sanofi.com](mailto:es-farmacovigilancia@sanofi.com)

Para saber más sobre valproato/valpromida, lea la ficha técnica completa del medicamento.

## **2- RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES**

### **A. PRIMERA PRESCRIPCIÓN PARA UNA NIÑA O UNA MUJER FÉRTIL**

1. Explique a su paciente/cuidador los riesgos potenciales de la enfermedad en sí para el feto y los riesgos asociados al uso de valproato sódico durante el embarazo.
2. Evalúe la necesidad de su paciente de recibir tratamiento con valproato sódico.
3. Informe a su paciente sobre la necesidad de usar métodos anticonceptivos efectivos en cuanto sea pertinente.
4. Aconseje a su paciente que se ponga en contacto con usted inmediatamente si se queda embarazada o piensa que podría estarlo.

### **B. MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE ESTÁN PLANEANDO UN EMBARAZO**

1. Explique a su paciente/cuidador los riesgos potenciales de la enfermedad en sí para el feto, independientemente de los riesgos característicos de valproato.
2. Vuelva a valorar los beneficios/riesgos del tratamiento de la paciente.
3. Adapte el tratamiento actual.
4. Aconseje a su paciente que se ponga en contacto con usted inmediatamente si se queda embarazada o piensa que podría estarlo.

### **C. MUJERES CON UN EMBARAZO NO PLANIFICADO**

1. Informe a su paciente de que siga tomando el tratamiento hasta que acuda a su consulta, a menos que usted pueda darle otro consejo en función de la evaluación de su situación.
2. Concierte una visita urgente.
3. Vuelva a valorar los beneficios/riesgos de su tratamiento.
4. Asegúrese de que su paciente ha entendido los riesgos relacionados con el uso de valproato en caso de embarazo.

## **3- MALFORMACIONES CONGÉNITAS**

Los datos derivados de un metaanálisis (que incluye registros y estudios de cohortes) han revelado que el 10,73 % de los niños de mujeres epilépticas expuestas a una monoterapia de valproato durante el embarazo sufren malformaciones congénitas (IC del 95 %: 8, 16 - 13, 29), lo que representa un riesgo más elevado de malformaciones respecto a la población general, para la cual el riesgo es de aproximadamente el 2-3 %<sup>1</sup>. Los datos disponibles muestran que el riesgo es dosis dependiente. El riesgo es mayor con dosis elevadas (más de 1 g al día). Los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral bajo la cual no exista riesgo.

Los tipos de malformaciones más frecuentes son los defectos del tubo neural, dismorfismos faciales, labio leporino y paladar hendido, craniosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a varios sistemas corporales.

#### **4- TRASTORNOS DEL DESARROLLO**

La exposición intrauterina a valproato puede conllevar alteraciones en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. Parece ser que el riesgo es dosis dependiente, pero los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral bajo la cual no existan riesgos. El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad de riesgo a lo largo de todo el embarazo.

Los estudios<sup>2-5</sup> realizados en niños en edad preescolar expuestos a valproato en el útero muestran que hasta un 30-40 % de los casos experimenta retrasos en el desarrollo temprano, como en el habla y la marcha, y presenta capacidades intelectuales bajas, aptitudes lingüísticas deficientes (habla y comprensión) y problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años de edad) con un antecedente de exposición a valproato en el útero fue en promedio de entre 7 a 10 puntos inferior al de los niños expuestos a otros antiepilépticos<sup>9</sup>. Aunque no se puede excluir la influencia de interferencias, existen evidencias en los niños expuestos a valproato de que el riesgo de deterioro intelectual puede ser independiente del CI de la madre.

Los datos son limitados para las consecuencias a largo plazo.

Los datos disponibles revelan que los niños con exposición intrauterina a valproato presentan un mayor riesgo de trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces más) y de autismo infantil (aproximadamente cinco veces más) en comparación con la población general de estudio<sup>7</sup>.

Existen datos limitados que indican que los niños expuestos a valproato en el útero podrían presentar una mayor tendencia a desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)<sup>8</sup>.

#### **5- TRATAMIENTO CON VALPROATO EN MUJERES**

##### **A. PRIMERA PRESCRIPCIÓN A UNA NIÑA O A UNA MUJER FÉRTIL**

Si tras una revisión médica de su paciente, usted se plantea la posibilidad de prescribirle valproato:

- > Confirme que el tratamiento con valproato es adecuado para su paciente (es decir, se han probado todos los demás tratamientos posibles y han resultado ineficaces o no se han tolerado).
- > Hable con su paciente y/o con su cuidador acerca de los siguientes temas:
  - los riesgos asociados al tratamiento con valproato, incluidos los riesgos en caso de embarazo;
  - la necesidad de utilizar un método anticonceptivo efectivo para evitar un embarazo no planificado;
  - la necesidad de una revisión regular del tratamiento;
- > Asesore a su paciente sobre métodos anticonceptivos efectivos y si es necesario derive a su paciente a un ginecólogo.
- > Asegúrese de que su paciente o familiar/cuidador han entendido las consecuencias y los riesgos en el caso de embarazo.
- > Aconseje a su paciente que se ponga en contacto con usted inmediatamente si:  
Se queda embarazada o piensa que puede estar embarazada.
- > Si fuese el caso, planifique una revisión de la necesidad de tratamiento cuando la paciente tenga la posibilidad de quedarse embarazada.

## **B. MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE ESTÁN PLANEANDO UN EMBARAZO**

- > Recuerde a su paciente los riesgos teratogénicos y los riesgos de alteraciones del desarrollo asociados al uso de valproato así como los riesgos de convulsiones o trastorno bipolar si la paciente interrumpe su tratamiento.
  
- > Vuelva a valorar los beneficios/riegos de la terapia con valproato para cualquiera de las indicaciones:
  - Plantéese la posibilidad de interrumpir el tratamiento y cambiar a una alternativa terapéutica si es posible.
  - Si una vez realizada una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios se decide continuar el tratamiento con valproato, se recomienda dividir la dosis diaria en varias dosis pequeñas que se tomarán a lo largo del día con la menor dosis efectiva posible. Es posible que se prefiera el uso de una formulación de liberación prolongada frente a otras formas de tratamiento.
  - Tanto la monoterapia de valproato como la terapia combinada con valproato están asociadas a malformaciones congénitas. Los datos disponibles indican que la politerapia antiepiléptica que incluye valproato está asociada a un mayor riesgo de anomalías en el desenlace del embarazo que la monoterapia de valproato.
  - Los suplementos de ácido fólico pueden disminuir el riesgo general de defectos del tubo neural, pero los datos no indican que se reduzca el riesgo de defectos congénitos asociados a la exposición a valproato en el útero.
  
- > Plantéese la posibilidad de derivar a su paciente a un especialista para que la asesore antes de la concepción.
- > Asegúrese de que su paciente ha entendido los riesgos potenciales del embarazo y que el conocimiento de dichos riesgos es adecuado.
- > Aconseje a su paciente que se ponga en contacto con su médico de cabecera en cuanto se quede embarazada o piense que podría estarlo para iniciar una monitorización apropiada del embarazo que incluya un control prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

## **C. MUJERES CON UN EMBARAZO NO PLANIFICADO**

- > Informe a su paciente de la necesidad de concertar una cita urgente con usted para revisar el tratamiento lo antes posible con el fin de reconsiderar los beneficios y los riesgos de valproato.
  
- > Dígale que siga tomando su tratamiento hasta que acuda a su consulta, a menos que usted pueda darle otro consejo en función de la evaluación de su situación.
  - Si una vez realizada una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios se decide continuar el tratamiento con valproato, se deberá usar la menor dosis posible. Asimismo se recomienda dividir la dosis diaria en varias tomas a lo largo del día. Puede ser preferible el uso de una formulación de liberación prolongada frente a otras formas de tratamiento.

- Tanto la monoterapia de valproato como la terapia combinada con valproato están asociadas a malformaciones congénitas. Los datos disponibles indican que la politerapia antiepiléptica que incluye valproato está asociada a un mayor riesgo de alteración en el desenlace del embarazo que la monoterapia de valproato.
  - Los suplementos de ácido fólico pueden disminuir el riesgo general de defectos del tubo neural, pero la evidencia no sugiere que se reduzca el riesgo de defectos del nacimiento asociados a la exposición a valproato en el útero.
- > Asegúrese de que su paciente ha entendido realmente los riesgos relacionados con el uso de valproato en caso de embarazo.
- Inicie una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural y otras malformaciones.
  - Se recomienda que los embarazos en los que las mujeres están tomando valproato se anoten en registros de medicamentos antiepilépticos y embarazos y/u otra recopilación de datos a nivel nacional.

## 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>

---

## Bibliografía

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. 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.
3. Cummings 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 S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
6. 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
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 M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
9. Meador K et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3): 244-252

## Anexos

Folleto informativo para pacientes