

## Comunicación dirigida a profesionales sanitarios

### **Medicamentos relacionados con valproato (Depakine®, Depakine Crono®, Depamide® y Acido Valproico GES y Acido Valproico GenfarmaEFG): riesgo de desenlace anormal del embarazo**

Diciembre de 2014

Estimado profesional sanitario:

Una vez finalizada la revisión llevada a cabo a nivel europeo sobre los medicamentos relacionados con valproato (valproato sódico, ácido valproico, valproato semisódico y valpromida), Sanofi Aventis, S.A. y G.E.S Genéricos Españoles Laboratorios S.A de común acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desean informarle, acerca de la nueva información disponible y de las advertencias que han sido reforzadas sobre la seguridad de estos medicamentos.

#### Resumen

- **Los niños con exposición intrauterina a valproato presentan un alto riesgo de contraer trastornos graves del desarrollo (hasta un 30-40 % de los casos) y/o malformaciones congénitas (aproximadamente en un 10 % de los casos)**
- **No debe prescribirse valproato a niñas, mujeres adolescentes o embarazadas, salvo que otros tratamientos resulten ineficaces o no sean tolerados.**
- **El tratamiento con valproato debe iniciarse y ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.**
- **Se deberá realizar una cuidadosa valoración de la relación beneficio-riesgo del tratamiento con valproato: al realizar la primera prescripción, en las revisiones rutinarias del tratamiento, al alcanzar la pubertad y cuando se planifique un embarazo o la paciente se quede embarazada.**
- **Asegúrese de que todas las pacientes estén informadas y entienden:**
  - **los riesgos asociados al tratamiento con valproato durante el embarazo;**
  - **la necesidad de usar métodos anticonceptivos eficaces;**
  - **la necesidad de revisar el tratamiento con regularidad;**

- **la necesidad de consultar inmediatamente al médico si está planeando un embarazo o se queda embarazada.**

### Información adicional y recomendaciones

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

Valproato se asocia a un riesgo, dosis dependiente, de desenlace anormal del embarazo, ya se administre en monoterapia o combinado con otros medicamentos. Los datos indican que para el tratamiento de la epilepsia, la administración concomitante de valproato con otros medicamentos, se asocia a un mayor riesgo de desenlace anormal del embarazo que cuando se administra en monoterapia.

- Mientras que el riesgo general de sufrir malformaciones congénitas se cifra en aproximadamente un 10 % , los estudios realizados en niños en edad preescolar que estuvieron expuestos a valproato en el útero muestran que hasta un 30-40 % de los mismos experimentaron retrasos en el desarrollo precoz, como en el habla y/o la marcha, tuvieron 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 antecedentes de exposición a valproato en el útero fue en promedio de entre 7-10 puntos inferior al 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 trastornos incluidos dentro del espectro autista (aproximadamente unas tres veces más) y autismo infantil (aproximadamente unas cinco veces más) en comparación con la población general de estudio.
- Datos limitados sugieren que los niños expuestos a valproato en el útero pueden tener mayor tendencia a desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).<sup>7,8,9</sup>

A causa de estos riesgos, no se debe usar valproato para el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar ni durante el embarazo ni en mujeres fértiles a menos que sea claramente necesario, esto es, en situaciones en la que otros tratamientos resulten ineficaces o no sean tolerados.

Se deberá realizar una cuidadosa valoración de la relación beneficio-riesgo del tratamiento con valproato: al realizar la primera prescripción, en las revisiones rutinarias del tratamiento, al alcanzar la pubertad y cuando se planifique un embarazo o la paciente se quede embarazada.

Si decide prescribir valproato a una mujer en edad fértil, esta deberá usar un método anticonceptivo eficaz durante todo el tiempo que dure el tratamiento y deberá estar totalmente informada sobre los riesgos para el feto si se queda embarazada mientras toma el medicamento.

---

<sup>1</sup> Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. 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.

<sup>2</sup> Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

<sup>3</sup> Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

<sup>4</sup> Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

<sup>5</sup> Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7.

<sup>6</sup> 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;12(3):244-52.

<sup>7</sup> Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16):1696-703.

<sup>8</sup> Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.

<sup>9</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

## Tratamiento durante el embarazo

Si una mujer con epilepsia o trastorno bipolar que está recibiendo tratamiento con valproato planifica un embarazo o se queda embarazada, se deben considerar tratamientos alternativos.

Si se continúa el tratamiento con valproato durante el embarazo:

- se deberá usar la menor dosis eficaz. Asimismo, la dosis diaria deberá fraccionarse en varias tomas a lo largo del día. Es posible que se prefiera el uso de una formulación de liberación prolongada frente a otras formulaciones;
- se deberá iniciar una monitorización prenatal especializada para seguir el desarrollo del feto, incluida la posibilidad de que aparezcan defectos del tubo neural y otras malformaciones.
- los suplementos de folato, previos al embarazo, pueden disminuir el riesgo de defectos del tubo neural frecuentes en todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos de nacimiento o las malformaciones debidas a la exposición a valproato.

Se actualizará la información de las fichas técnicas y prospectos de todos los medicamentos relacionados con valproato para incluir toda la información que acaba de exponerse.

Se recomienda que aquellos embarazos en los que las mujeres estén tomando valproato se incluyan en registros de medicamentos antiepilépticos y embarazos y/u otra recopilación de datos que se encuentren disponibles a nivel nacional.

Se pondrá material formativo a disposición de los profesionales sanitarios y los pacientes para informar sobre los riesgos asociados a valproato en niñas, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Recuerde que debe notificar cualquier sospecha de reacción adversa tras el uso de valproato al Sistema Español de Farmacovigilancia a través de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través de la web [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). Adicionalmente, pueden notificarse a la Unidad de Farmacovigilancia de los laboratorios titulares, según los datos de contacto que se indican más abajo.

Este medicamento está sujeto a monitorizaciones adicionales.

### Puntos de contacto

Si desea realizar alguna pregunta o requiere información adicional sobre valproato, por favor contacte con el laboratorio titular a través de los datos de contacto que figuran más abajo.

Atentamente,

### **Laboratorios Titulares de medicamentos comercializados con Ácido Valproico:**



Xavier Marfà

Responsable de Farmacovigilancia

Sanofi



Carmen Cortina

Responsable de Farmacovigilancia

GES Genéricos Españoles y Genfarma

### Anexos

### **Secciones pertinentes de la ficha técnica y prospecto que han sido revisadas:**

Modificaciones a las secciones relevantes de la Ficha técnica y de los Prospectos

**Datos de contacto de farmacovigilancia de los laboratorios titulares que firman esta comunicación**

Sanofi Aventis, S.A.  
(Depakine®, Depakine Crono® y Depamide®)

Teléfono: 93 485 96 49  
Correo electrónico: [es-farmacovigilancia@sanofi.com](mailto:es-farmacovigilancia@sanofi.com)

G.E.S Genéricos Españoles Laboratorios  
(Ácido valproico Genfarma EFG®,  
Ácido valproico G.E.S EFG®)

Teléfono: 917 103 189  
Correo electrónico: [farmacovigilancia@genfarma.es](mailto:farmacovigilancia@genfarma.es)