

GUÍA PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

Información sobre los riesgos del uso de valproato (Valpakine®, Epilim®, Depakine®) en pacientes mujeres y embarazadas Anticonceptivos y prevención del embarazo

Lea este folleto cuidadosamente antes de prescribir valproato a sus pacientes de sexo femenino.

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/> o <https://www.sanofi.com.pe/> (Perú)

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).

Este material hace parte del plan de minimización de riesgos, aplica únicamente a pacientes prescritos con este medicamento y será entregado directamente por el médico tratante.

Mayor información a disposición en el Departamento Médico:

En Colombia: Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 - Edificio City Business. Piso 8. Bogotá D.C. Teléfono: 621 4400 - Fax: 744 4237. infomedica.colombia@sanofi.com

En Bolivia, Centro América y Caribe: Sanofi-Aventis de Panamá S.A. Torre Evolution, piso 32, Calle 50 y Av. Aquilino de la Guardia Obarrio- Ciudad de Panamá, República de Panamá Telf.: (507) 382-9500.

En Ecuador: Sanofi-Aventis del Ecuador S.A. Centro Corporativo Ekopark , Vía Antigua a Nayón y Av. Simón Bolívar, torre 2, piso 5. Telf: (593) 25002937

Bolivia, Centro América, Caribe, Ecuador: infomed.pac@sanofi.com

Sitio web: <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/es/profesionales-de-la-salud>

En Perú: Sanofi-Aventis del Perú. Av. Javier Prado Este 444 Piso 15, San Isidro, Telf. (+511) 631-9100.

Informacionmedica@sanofi.com

Sitio web: <https://www.sanofi.com.pe/>

Para reportes de eventos adversos:

En todo Caribe, Centroamérica, Ecuador y Bolivia: drugs.camwi@sanofi.com

Colombia: Farmacovigilancia.colombia@sanofi.com

Perú: Farmacovigilancia.peru@sanofi.com

CONTENIDO

Propósito de esta Guía

Resumen Ejecutivo

- 1. Información sobre malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.**
 - Malformaciones congénitas
 - Trastornos del desarrollo neuronal
- 2. El papel de diferentes profesionales de la salud (HCPs)**
- 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 neuronal

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. Suspnda 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 planee un embarazo o en caso de sospecha de embarazo.

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

1- INFORMACIÓN SOBRE MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y TRASTORNOS DEL DESARROLLO NEURONAL

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

Un metaanálisis (que incluye registros y estudios de cohortes) mostró que alrededor del 11%¹ de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a la monoterapia con valproato durante el embarazo, tenían una malformación congénita grave. Esto es mayor que el riesgo de malformaciones mayores en la población general (alrededor del 2-3%). El riesgo de malformaciones congénitas mayores en niños después de la exposición intrauterina a la politerapia antiepiléptica que incluye valproato es mayor que el de la politerapia con fármacos antiepilépticos que no incluye valproato. Este riesgo depende de la dosis en la monoterapia con valproato y los datos disponibles sugieren que depende de la dosis en la politerapia con valproato. Sin embargo, no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.

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 reversible².

2. TRASTORNOS DEL DESARROLLO NEURONAL

Los datos han demostrado que la exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo de trastornos del neurodesarrollo (incluido el autismo) parece depender de la dosis cuando se usa valproato en monoterapia, pero en base a los datos disponibles, no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo. Cuando se administra valproato en politerapia con otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo, los riesgos de trastornos del neurodesarrollo en la descendencia también aumentaron significativamente en comparación con los niños de la población general o nacidos de madres epilépticas no tratadas.

El período gestacional exacto de riesgo de estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad de un riesgo durante todo el embarazo.

Cuando se administra valproato en monoterapia, estudios³⁻⁶ 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, pobres habilidades lingüísticas (hablar y comprender) y problemas de memoria.

El cociente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición al valproato en el útero fue en promedio de 7 a 10 puntos más bajo que los niños

expuestos a otros fármacos antiepilépticos⁷. Aunque no se puede descartar el papel de los factores de confusión, existe evidencia en niños expuestos a valproato de que el riesgo de deterioro intelectual puede ser independiente del coeficiente intelectual materno.

Hay datos limitados sobre los resultados a 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 estudio⁸. 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 riesgo creciente de desarrollar trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) (aproximadamente 1,5 veces) en comparación con la población no expuesta en el estudio⁹.

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 y no planeado.
- En caso de embarazo expuesto, consulte con un especialista para el control del embarazo

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 las páginas <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/> o <https://www.sanofi.com.pe/> (Perú) o contactándonos por los correos infomed.pac@sanofi.com o InformacionMedica@sanofi.com (Perú)

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 EN 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 recuérdle que puede conseguir información en línea en la página <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/> o <https://www.sanofi.com.pe/> (Perú) o contactando infomed.pac@sanofi.com o InformacionMedica@sanofi.com (Perú)
- 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 y recuérdale que puede conseguir información en línea en la página <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/> o <https://www.sanofi.com.pe/> (Perú) o contactando infomed.pac@sanofi.com o InformacionMedica@sanofi.com (Perú)
- 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 EN EDAD FÉRTIL QUE ESTÁN PLANEANDO UN EMBARAZO

Primero

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

- 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.¹⁰
- También informe a su paciente sobre los riesgos de convulsiones no tratadas.

2. Cambiar y suspender el valproato a otras alternativas terapéuticas si es adecuado:

- Lea la sección 5 de esta Guía sobre cómo cambiar o suspender el valproato
- Dígale a su paciente que no detenga el uso de anticonceptivos hasta que se logre el cambio
- Los médicos generales deben remitir a su paciente al especialista para que realizar el cambio y suspensión de valproato.

3. Remita a su paciente a un especialista para recibir asesoramiento previo a la concepción.

4. Indique a su paciente que consulte a su médico de cabecera y especialista tan pronto como sospeche o confirme que está embarazada.

- Esto es para iniciar el seguimiento apropiado del embarazo
- Esto incluye el 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 y recuérdale que puede conseguir información en línea en la página <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/> o <https://www.sanofi.com.pe/> (Perú) o contactando infomed.pac@sanofi.com o InformacionMedica@sanofi.com (Perú)
- 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 <https://www.sanofi.com.pe/> (Perú) o contactando infomed.pac@sanofi.com o InformacionMedica@sanofi.com (Perú)
- 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 referida 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.

Este material hace parte del plan de minimización de riesgos, aplica únicamente a pacientes prescritos con este medicamento y será entregado directamente por el médico tratante.

Mayor información a disposición en el Departamento Médico:

En Colombia: Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 - Edificio City Business. Piso 8.

Bogotá D.C. Teléfono: 621 4400 - Fax: 744 4237. infomedica.colombia@sanofi.com

En Bolivia, Centro América y Caribe: Sanofi-Aventis de Panamá S.A. Torre Evolution, piso 32, Calle 50 y Av.

Aquilino de la Guardia Obarrio- Ciudad de Panamá, República de Panamá Telf.: (507) 382-9500.

En Ecuador: Sanofi-Aventis del Ecuador S.A. Centro Corporativo Ekopark , Vía Antigua a Nayón y Av. Simón

Bolívar, torre 2, piso 5. Telf: (593) 25002937

Bolivia, Centro América, Caribe, Ecuador: infomed.pac@sanofi.com

Sitio web: <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/es/profesionales-de-la-salud>

En Perú: Sanofi-Aventis del Perú. Av. Javier Prado Este 444 Piso 15, San Isidro, Telf. (+511) 631-9100.

Informacionmedica@sanofi.com

Sitio web: <https://www.sanofi.com.pe/>

Para reportes de eventos adversos:

En todo Caribe, Centroamérica, Ecuador y Bolivia: drugs.camwi@sanofi.com

Colombia: Farmacovigilancia.colombia@sanofi.com

Perú: Farmacovigilancia.peru@sanofi.com

Referencias

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome 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
2. 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.
3. 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.
4. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597- 1605
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. 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
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
9. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606
10. 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.