



GUÍA PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

QUE TRATAN A NIÑAS Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL
Y PACIENTES MASCULINOS EN EDAD REPRODUCTIVA
BAJO TRATAMIENTO CON ÁCIDO VALPROICO

Incluye información sobre el uso Ácido Valproico en concordancia
con las medidas de prevención del embarazo.

Lea este folleto cuidadosamente antes de recetar Ácido Valproico a
niñas (de cualquier edad), mujeres en edad fértil y pacientes
masculinos en edad reproductiva.

PROPÓSITO DE ESTA GUÍA PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD (HCP)

El uso de Ácido Valproico durante el embarazo es perjudicial para el feto. Los niños con exposición intrauterina a Ácido Valproico tienen un mayor riesgo de

- **malformaciones congénitas**
- **trastornos del neurodesarrollo** (TND)

Existe un riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo en los niños nacidos de hombres tratados con Ácido Valproico durante los 3 meses anteriores a la concepción

Se han desarrollado herramientas educativas relacionadas con Ácido Valproico específicamente para los profesionales de la salud y los pacientes masculinos y femeninas. Las mismas incluyen:

- Esta Guía para los Profesionales de la Salud
- 2 Guías de las/los Pacientes (pacientes femeninos y masculinos)

El objetivo de esta guía para los profesionales de la salud es proporcionar a todos involucrados en el manejo del/la paciente la información relacionada con:

- Las condiciones de prescripción en niñas, mujeres en edad fértil y pacientes masculinos en edad reproductiva
- Los riesgos teratogénicos y para el trastorno del neurodesarrollo, asociado con el uso de Ácido Valproico durante el embarazo
- El riesgo potencial para el trastorno del neurodesarrollo, asociado con el uso de Ácido Valproico en los 3 meses previos a la concepción en pacientes masculinos en edad reproductiva
- Las acciones necesarias para minimizar los riesgos

Esta guía está orientada a los profesionales de la salud:

- Especialistas implicados en el tratamiento de la epilepsia, la manía o la profilaxis de migraña
- Médicos generales
- Ginecólogos/obstetras, matronas, enfermeras
- Químicos farmacéuticos

Para los / las pacientes menores de edad o que no tienen la capacidad para tomar una decisión informada, proporcione la información a sus padres/representante legal / cuidador y asegúrese de que entiendan claramente el contenido.

LEA LA VERSIÓN MÁS ACTUALIZADA DE LA FICHA TÉCNICA DEL PRODUCTO ANTES DE RECETAR ÁCIDO VALPROICO

¿QUÉ DEBE SABER/HACER ACERCA DE LAS CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN DE ÁCIDO VALPROICO EN LAS PACIENTES MUJERES, NIÑAS Y ADOLESCENTES?

- Ácido Valproico debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, el trastorno bipolar (TB) y la profilaxis de migraña.
- No debe usarse en niñas/adolescentes ni en mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no se toleren.
- Se debe recetar y dispensar en concordancia con las condiciones de las Medidas de Prevención del Embarazo para el Ácido Valproico.

LA PACIENTE PADECE

Epilepsia

Trastorno bipolar

Migraña

ESTÁ EN EDAD FÉRTIL

I. EPILEPSIA:
DESDE LA MENARQUÍA
A LA MENOPAUSIA

II. TB O PROFILAXIS
DE MIGRAÑA:
MUJERES ADULTAS

NO debe recetar Ácido Valproico a menos que se cumplan las condiciones de las Medidas de Prevención del Embarazo.

ESTÁ EMBARAZADA

NO debe recetar Ácido Valproico a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado



NO debe recetar Ácido Valproico

Resumen de las Medidas de Prevención del Embarazo (para más detalles lea la Ficha Técnica del Producto):

- Evaluar a las pacientes para determinar el potencial de embarazo.
- Explicar los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.
- Realizar una prueba de embarazo antes del inicio y durante el tratamiento, según sea necesario.
- Asesorar acerca de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento.
- Explicar la necesidad de planificar el embarazo.
- Explicar la necesidad de consultar con urgencia al médico en caso de embarazo.
- El especialista debe revisar el tratamiento de manera regular.
- Proporcionar la Guía de la Paciente.

Estas condiciones también afectan a las mujeres que actualmente no son sexualmente activas, a menos que el médico considere que existen razones fundadas que indiquen que no existe un riesgo de embarazo.

Qué debe hacer si está controlando a una niña / adolescente tratada con **Ácido Valproico**

- Explicar a sus padres/cuidadores (según la edad) los riesgos de las malformaciones congénitas y los trastornos del neurodesarrollo.
- Explicarle a ella o a sus padres/cuidadores la importancia de contactar al especialista una vez que experimente menarquía.
- Reevaluar la necesidad de tratamiento con Ácido Valproico al menos una vez al año y considerar las opciones de tratamiento alternativas tan pronto como experimente la menarquía.
- Tomar las medidas para cambiarla a un tratamiento alternativo antes de que llegue a la edad adulta.

2. ¿CUÁL ES SU PAPEL?

Especialista - Epilepsia

Médico General - Epilepsia

Especialista – Trastorno Bipolar o Migraña

Médico General – Trastorno Bipolar o Migraña

Ginecólogo/Obstetra/Enfermera/Matrona

Químico Farmacéutico

ESPECIALISTAS QUE PRESCRIBEN ÁCIDO VALPROICO A NIÑAS Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE PADECEN EPILEPSIA

Proporcionar y analizar la **Guía de la Paciente**

Prescripción **INICIAL** de Ácido Valproico

SÓLO SI:

- Los otros tratamientos son ineficaces o no se toleran
- La prueba de embarazo es negativa (para las mujeres en edad fértil)

RENOVACIÓN de la prescripción de Ácido Valproico en mujeres

NO ESTÁ PLANEANDO un embarazo

Reevaluar el tratamiento **al menos una vez al año**



Explicar / recordar y garantizar que la paciente comprenda:

- I. Los riesgos de las malformaciones congénitas y los trastornos del neurodesarrollo para los niños expuestos en el útero.**

II. El uso obligatorio de métodos anticonceptivos eficaces (de preferencia un dispositivo intrauterino o implante, o dos formas complementarias, incluido un método de barrera).

- Incluso si la paciente tiene amenorrea.
- Sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Ácido Valproico.
- Independientemente del estado de actividad sexual.
- Derivar al servicio de salud sexual y reproductiva según sea necesario.

III. La necesidad de:

- Someterse a las pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento.
- **Planificar** el embarazo.
- **Reevaluar** con usted el tratamiento de la epilepsia **anualmente**.

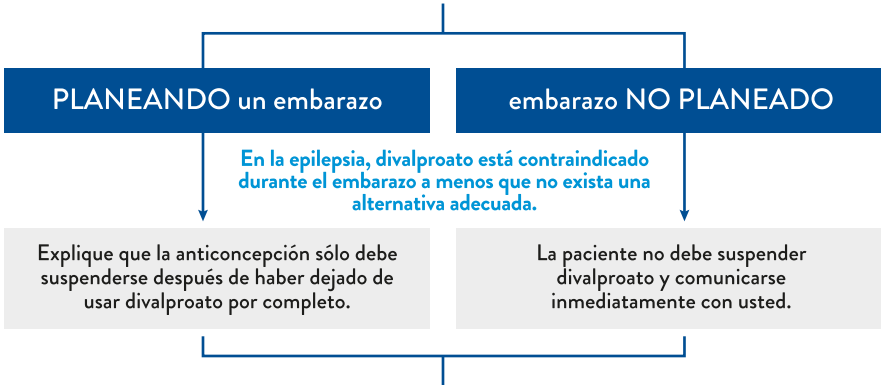
→ Específicamente para las niñas

- I. Explicar los riesgos de las malformaciones congénitas y los trastornos del neurodesarrollo a los padres/cuidadores (y a las niñas según su edad).
- II. Explicar a los padres/cuidadores (y a las niñas dependiendo de su edad) la importancia de contactar al especialista una vez que una niña que usa Ácido Valproico experimenta la menarquia.
- III. Evaluar el momento más adecuado para brindar asesoría sobre la anticoncepción.
- IV. Reevaluar la necesidad del tratamiento con Ácido Valproico al menos una vez al año.
- V. Tomar las medidas para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que lleguen a la edad adulta.



Explique que si cree que está embarazada o queda embarazada, **no debe dejar de tomar Ácido Valproico y que debe comunicarse con usted de inmediato.**

RENOVACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE VALPROATO EN MUJERES



I. Infamar a la paciente y a su pareja sobre los riesgos

- Al feto ,expuesto a divalproato en el útero.
- De las convulsiones. no tratadas durante el embarazo.

II. Explique la necesidad de cambiar a un tratamiento alternativo si es adecuado y que esto requiere de tiempo:

- El nuevo medicamento se introduce gradualmente como complemento de divalproato.
 - Se necesita un periodo de hasta 6 semanas: para alcanzar la dosis efectiva.
- Luego retire gradualmente divalproato durante semanas y meses.
 - Generalmente 2-3 meses.



En cada visita anual proporcionar la **Guía para Pacientes**

Si, en circunstancias excepcionales, una mujer embarazada debe recibir divalproato para la epilepsia:

De preferencia, divalproato se debe prescribir:

- Como monoterapia.
- A la dosis efectiva más baja, con la dosis diaria dividida en varias dosis pequeñas y en una formulación de liberación prolongada.

Refiera a su paciente y a su pareja a un:

- Ginecólogo /obstetra / matrona
- Especialista con experiencia en teratología para iniciar un seguimiento adecuado del embarazo (incluido el seguimiento prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones).



MÉDICOS GENERALES QUE TRATAN A NIÑAS Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE PADECEN **EPILEPSIA** Y ESTÁN TOMANDO ÁCIDO VALPROICO

PARA TODAS LAS PACIENTES:

Proporcionar y analizar la **Guía de la Paciente**

A

Si la paciente **NO ESTÁ PLANEANDO** un embarazo: en cada visita



Explicar / recordar y garantizar que la paciente comprenda:

- I. Los riesgos de las malformaciones congénitas y los trastornos del neurodesarrollo para los niños expuestos en el útero.
- II. El uso obligatorio de métodos anticonceptivos eficaces (de preferencia un dispositivo intrauterino o implante, o dos formas complementarias, incluido un método de barrera).
 - Incluso si la paciente tiene amenorrea.
 - Sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Ácido Valproico.
 - Independientemente del estado de actividad sexual.

III. La necesidad de:

- Someterse a las pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento.
- **Planificar** el embarazo.
- **Reevaluar anualmente** el tratamiento de la epilepsia **con su especialista.**

→ Proporcionar la **Guía de la Paciente**

→ **Específicamente para las niñas:**

- I. Explicar los riesgos de las malformaciones congénitas y los trastornos del neurodesarrollo a los padres/cuidadores (y a las niñas según su edad).
- II. Explicar a los padres/cuidadores (y a las niñas dependiendo de su edad) la importancia de contactar al especialista una vez que una niña que usa Ácido Valproico experimenta la menarquía para considerar un tratamiento alternativo.
- III. Evaluar el momento más adecuado para brindar asesoría sobre la anticoncepción.



Explique que si cree que está embarazada o queda embarazada, **no debe dejar de tomar Ácido Valproico y que debe comunicarse con usted de inmediato.**

B**Si la paciente está PLANEANDO un embarazo**

En epilepsia, Ácido Valproico está contraindicado durante el embarazo a menos que no exista una alternativa adecuada.

Explicar que la anticoncepción sólo debe suspenderse después de haber dejado de usar Ácido Valproico por completo.

- I. Informarle a la paciente y a su pareja sobre los riesgos**
 - Para el feto expuesto a Ácido Valproico en el útero.
 - De las convulsiones no tratadas durante el embarazo.
- II. Derivar oportunamente a la paciente a su especialista** para cambiar a un tratamiento alternativo si es adecuado.
- III. Dígle a su paciente que continúe con la administración del Ácido Valproico hasta la fecha de la cita con su especialista.**



Proporcionar la **Guía de la Paciente**

C**Si la paciente tiene un embarazo NO PLANEADO**

En epilepsia, Ácido Valproico está contraindicado durante el embarazo a menos que no exista una alternativa adecuada.

La paciente no debe suspender el Ácido Valproico y consultar de inmediato a su especialista.

- I. Informarle a la paciente y a su pareja sobre los riesgos**
 - Para el feto expuesto a Ácido Valproico en el útero.
 - De las convulsiones no tratadas durante el embarazo.
- II. Derivar oportunamente a la paciente a su especialista** para cambiar a un tratamiento alternativo si es adecuado.
- III. Dígle a su paciente que continúe con la administración del Ácido Valproico hasta la fecha de la cita con su especialista.**



Proporcionar la **Guía de la Paciente**

Refiera a su paciente y a su pareja a un:

- Ginecólogo/obstetra/matrona.
- Especialista en teratología para evaluación y asesoramiento adicional.

ESPECIALISTAS QUE PRESCRIBEN ÁCIDO VALPROICO A MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE PADECEN **TRASTORNO BIPOLAR O MIGRAÑA**

Prescripción **INICIAL** de Ácido Valproico

SÓLO SI:

- Otros tratamientos son ineficaces o no se toleran.
- La prueba de embarazo es negativa (para las mujeres en edad fértil).

RENOVACIÓN de la prescripción de Ácido Valproico en mujeres

NO ESTÁ PLANEANDO un embarazo

Reevaluar el tratamiento **al menos una vez al año**



Explicar / recordar y garantizar que la paciente comprenda:

- I. Los riesgos de las malformaciones congénitas y los trastornos del neurodesarrollo para los niños expuestos en el útero.**

II. El uso obligatorio de métodos anticonceptivos eficaces (de preferencia un dispositivo intrauterino o implante, o dos formas complementarias, incluido un método de barrera).

- Incluso si la paciente tiene amenorrea.
- Sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Ácido Valproico.
- Independientemente del estado de actividad sexual.
- Derivar al servicio de salud sexual y reproductiva según sea necesario.

III. La necesidad de:

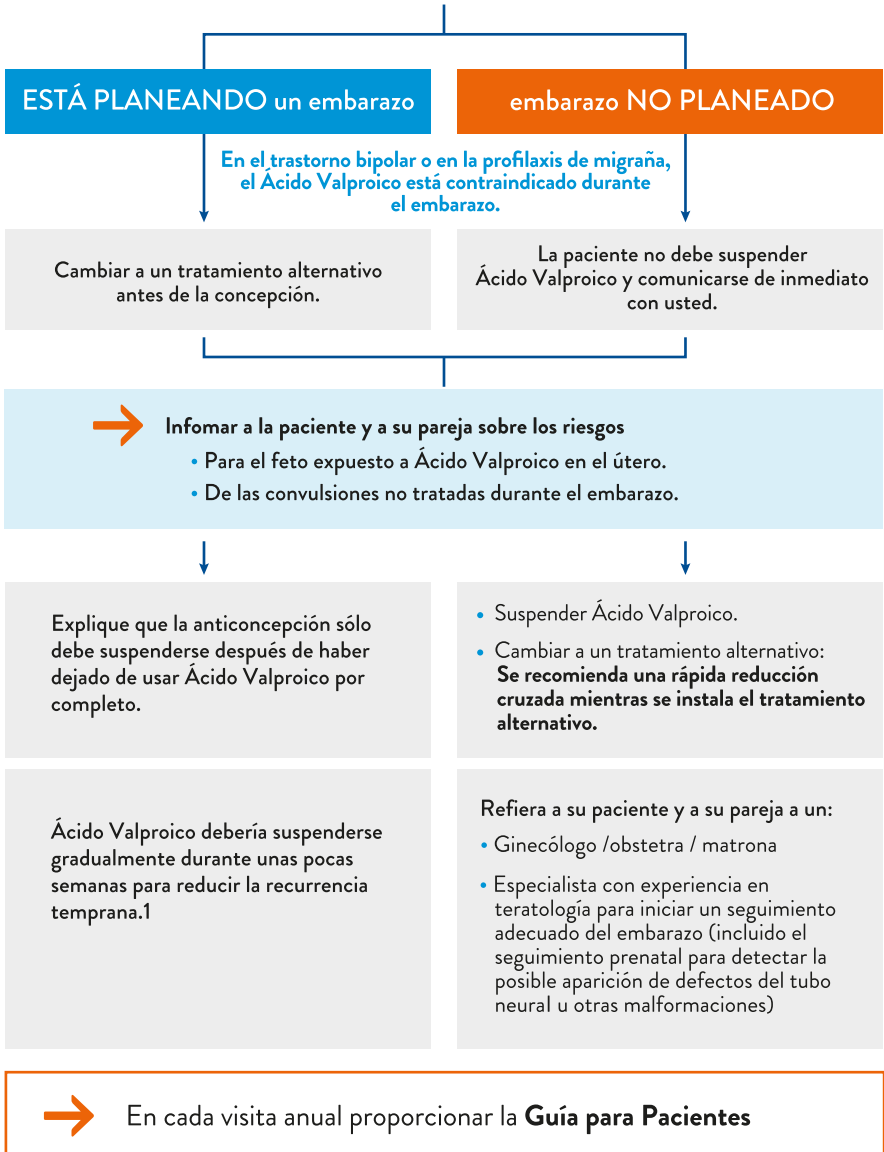
- Someterse a las pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento.
- **Planificar** el embarazo.
- **Reevaluar** con usted **anualmente** el tratamiento del trastorno bipolar o la profilaxis del tratamiento de la migraña.



Explique que si cree que está embarazada o queda embarazada, **no debe suspender Ácido Valproico y debe comunicarse con usted de inmediato.**



RENOVACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE ÁCIDO VALPROICO EN MUJERES



MÉDICOS GENERALES QUE TRATAN A MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE PADECEN TRASTORNO BIPOLAR O MIGRAÑA Y ESTÁN TOMANDO ÁCIDO VALPROICO

PARA TODAS LAS PACIENTES:

Proporcionar y analizar la **Guía de la Paciente**



Si la paciente NO ESTÁ PLANEANDO un embarazo: en cada visita



Explicar / recordar y garantizar que la paciente comprenda:

- I. Los riesgos de las malformaciones congénitas y los trastornos del neurodesarrollo para los niños expuestos en el útero.
- II. El uso obligatorio de métodos anticonceptivos eficaces (de preferencia un dispositivo intrauterino o implante, o dos formas complementarias, incluido un método de barrera).
 - Incluso si la paciente tiene amenorrea.
 - Sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Ácido Valproico.
 - Independientemente del estado de actividad sexual.
- III. La necesidad de:
 - Someterse a las pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento.
 - **Planificar** el embarazo.
 - **Reevaluar** el tratamiento bipolar o el tratamiento de profilaxis de la migraña **con su especialista anualmente.**



Proporcionar la Guía de la Paciente



Explique que si cree que está embarazada o queda embarazada, **no debe dejar de tomar Ácido Valproico y que debe comunicarse con su especialista de inmediato.**

B**Si la paciente está PLANEANDO un embarazo**

En el trastorno bipolar o en la profilaxis de migraña, Ácido Valproico está contraindicado durante el embarazo.

Explicar que la anticoncepción sólo debe suspenderse después de haber dejado de usar Ácido Valproico por completo.

- I. Informarle a la paciente y a su pareja sobre los riesgos**
 - Para el feto expuesto a Ácido Valproico en el útero.
 - De no tratarse el trastorno bipolar durante el embarazo.
- II. Derivar a la paciente a su especialista para cambiar a un tratamiento alternativo.**



Proporcionar la **Guía de la Paciente**

C**Si la paciente tiene un embarazo NO PLANEADO**

En el trastorno bipolar o en la profilaxis de migraña, Ácido Valproico está contraindicado durante el embarazo.

La paciente no debe suspender el Ácido Valproico y consultar de inmediato a su especialista.

- I. Informarle a la paciente y a su pareja sobre los riesgos**
 - Para el feto expuesto a Ácido Valproico en el útero.
 - De las convulsiones no tratadas durante el embarazo.
- II. Derivar a la paciente a su especialista para cambiar a un tratamiento alternativo.**



Proporcionar la **Guía de la Paciente**

Refiera a su paciente y a su pareja a un:

- Ginecólogo/obstetra/matrona.
- Especialista en teratología para evaluación y asesoramiento adicional.

GINECÓLOGOS, OBSTETRAS, MATRONAS, ENFERMERAS QUE TRATAN A LAS NIÑAS Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE TOMAN ÁCIDO VALPROICO

PARA TODAS LAS PACIENTES:

Proporcionar y analizar la **Guía de la Paciente**

En la epilepsia, **Ácido Valproico** está **contraindicado durante el embarazo a menos que no exista una alternativa adecuada.**

En el trastorno bipolar y la profilaxis de migraña, **Ácido Valproico** está **contraindicado durante el embarazo.**

A

NIÑAS y MUJERES NO EMBARAZADAS que toman **Ácido Valproico**



Explicar / recordar y garantizar que la paciente comprenda:

- I. Los riesgos de las malformaciones congénitas y los trastornos del neurodesarrollo para los niños expuestos en el útero.
- II. El uso obligatorio de métodos anticonceptivos eficaces (de preferencia un dispositivo intrauterino o implante, o dos formas complementarias, incluido un método de barrera).
 - Incluso si la paciente tiene amenorrea.
 - Sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con **Ácido Valproico**.
 - Independientemente del estado de actividad sexual.

III. La necesidad de:

- Someterse a las pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento.
- **Planificar** el embarazo.
- **Reevaluar** el tratamiento bipolar o el tratamiento de profilaxis de la migraña **con su especialista anualmente**.



Explique que si cree que está embarazada o queda embarazada, **no debe dejar de tomar Ácido Valproico y que debe comunicarse con su especialista de inmediato.**

A. CUANDO UNA MUJER CONSULTA POR EXPOSICIÓN DURANTE EL EMBARAZO: DERIVARLA A 2 ESPECIALISTAS

ESPECIALISTA 1

Un especialista de la enfermedad para la cual se prescribe el Ácido Valproico para la evaluación y asesoramiento sobre el cambio y la interrupción, si es adecuado para ella.

ESPECIALISTA 2

Un especialista en teratología para iniciar un seguimiento adecuado del embarazo (incluido el seguimiento prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones) para evaluación y asesoramiento.



En cada visita anual proporcionar la **Guía para Pacientes**

FARMACÉUTICOS QUE ASESORAN A LAS NIÑAS Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE TOMAN ÁCIDO VALPROICO

PARA TODAS LAS PACIENTES:

Proporcionar y analizar la **Guía de la Paciente**

En la epilepsia, **Ácido Valproico** está **contraindicado** durante el embarazo a menos que no exista una alternativa adecuada.

En el trastorno bipolar y la profilaxis de migraña, **Ácido Valproico** está **contraindicado** durante el embarazo.



Explicar / recordar y garantizar que la paciente comprenda:

- I. Los riesgos de las malformaciones congénitas y los trastornos del neurodesarrollo para los niños expuestos en el útero.**
- II. El uso obligatorio de métodos anticonceptivos eficaces (de preferencia un dispositivo intrauterino o implante, o dos formas complementarias, incluido un método de barrera).**
 - Incluso si la paciente tiene amenorrea.
 - Sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con **Ácido Valproico**.
 - Independientemente del estado de actividad sexual.

III. La necesidad de:

- Someterse a las pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento.
- **Planificar** el embarazo.
- **Reevaluar** el tratamiento bipolar o el tratamiento de profilaxis de la migraña **con su especialista anualmente**.



Explique que si cree que está embarazada o queda embarazada, **no debe dejar de tomar Ácido Valproico y que debe comunicarse con su especialista de inmediato.**



Acerca de los **Materiales Educativos**

GUÍA DE LA PACIENTE

- Asegúrese de que la paciente la haya recibido. Dispensar Ácido Valproico en el envase original con una advertencia exterior.
- Se debe evitar retirarlo del envase original. Si no se puede, proporcione siempre una copia del folleto de información al paciente, y envase exterior si está disponible.

3. ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS DE ÁCIDO VALPROICO SI SE TOMA DURANTE EL EMBARAZO?

El uso de Ácido Valproico durante el embarazo es perjudicial para el feto. Los niños con exposición intrauterina al Ácido Valproico tienen un alto riesgo de:

- Malformaciones congénitas.
- Trastornos del neurodesarrollo.

Los riesgos están relacionados con la dosis. No existe una dosis umbral bajo la cual no exista riesgo. Cualquier dosis de Ácido Valproico durante el embarazo puede ser perjudicial para el feto.

La naturaleza de los riesgos para los niños expuestos a Ácido Valproico durante el embarazo es la misma independientemente de la indicación para la que se haya prescrito Ácido Valproico.

Tanto la monoterapia con Ácido Valproico como la politerapia con Ácido Valproico, incluidos otros antiepilépticos, se asocian con frecuencia con resultados anormales del embarazo.

1. MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Alrededor del 11%³ de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con Ácido Valproico durante el embarazo presentaron malformaciones congénitas importantes.

Este riesgo es mayor que en la población general (alrededor del 2-3%).

Los datos disponibles muestran una mayor incidencia de malformaciones menores o mayores.

Los tipos de malformaciones más frecuentes incluyen:

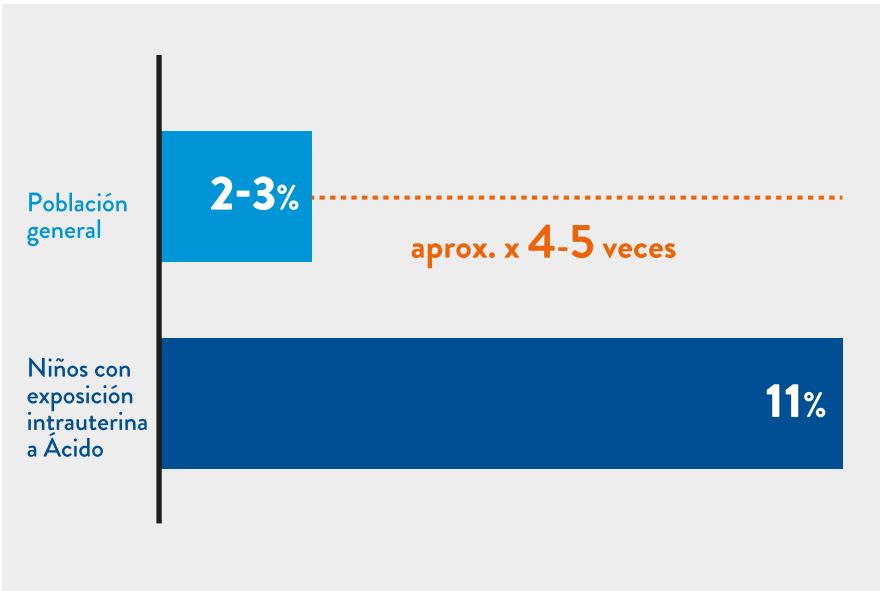
- Defectos del tubo neural.
- Dimorfismo facial.
- Labio y paladar hendido.
- Craneoestenosis.
- Defectos cardíacos, renales y urogenitales.
- Defectos de las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio).
- Múltiples anomalías que involucran varios sistemas del cuerpo.

La exposición intrauterina a Ácido Valproico también puede provocar:

- deficiencia auditiva unilateral o bilateral o sordera, que puede no ser reversible.⁴
- malformaciones oculares (incluidos colobomas, microftalmos) que se han notificado junto con otras malformaciones congénitas. Estas malformaciones oculares pueden afectar la visión.

La evidencia disponible no muestra que la suplementación con folato prevenga los defectos de nacimiento debidos a la exposición a Ácido Valproico.⁵

RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS



2. TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO (TND)

La exposición intrauterina a Ácido Valproico puede tener efectos adversos en el desarrollo físico y mental de los niños expuestos

El período gestacional exacto de riesgo de estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad de un riesgo independientemente de cuándo se produzca la exposición durante el embarazo

Hasta entre el 30% y el 40% de los niños en edad preescolar expuestos en el útero pueden experimentar retrasos en su desarrollo temprano, tales como⁶⁻⁹

- Retrasos en el habla y caminata.
- Capacidades intelectuales más bajas.
- Habilidades lingüísticas deficientes (para hablar y comprender).
- Problemas de memoria.

En niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición intrauterina a Ácido Valproico, el coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición a Ácido Valproico en el útero fue en promedio 7-10 puntos menos que los niños expuestos a otros fármacos antiepilépticos¹⁰

Existen datos limitados sobre los resultados a largo plazo

Un mayor riesgo en niños con antecedentes de exposición intrauterina a Ácido Valproico en comparación con la población no expuesta:

- Trastorno por déficit atencional/hiperactividad¹¹ aproximadamente 1,5 veces.
- Trastorno del espectro autista¹²: aproximadamente 3 veces,
- Autismo infantil¹²: aproximadamente 5 veces.

LOS RIESGOS AUMENTAN EN LOS NIÑOS EXPUESTOS A ÁCIDO VALPROICO EN EL ÚTERO

Días en desarrollo temprano



Hasta 30 - 40%
de niños preescolares

Coefficiente de inteligencia



7 a 10 puntos
En comparación con niños expuestos a otros fármacos antiepilépticos

Trastorno de déficit atencional / hiperactividad



aprox. x 1.5

En comparación con la población no expuesta

Trastorno del espectro autista



aprox. x 3

En comparación con la población no expuesta

Autismo infantil



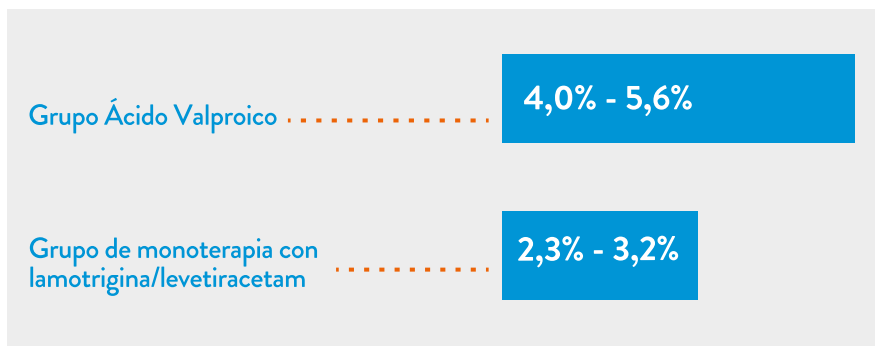
aprox. x 5

En comparación con la población no expuesta

1. LO QUE DEBE SABER SOBRE EL RIESGO PARA LOS HIJOS DE PADRES TRATADOS CON ÁCIDO VALPROICO EN LOS 3 MESES PREVIOS A LA CONCEPCIÓN

Un estudio observacional retrospectivo sobre registros médicos electrónicos en 3 países nórdicos europeos indica un mayor riesgo de TND en niños (de 0 a 11 años) nacidos de hombres tratados con Ácido Valproico en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los tratados con lamotrigina o levetiracetam.

Comparación del riesgo de TND en niños nacidos de hombres tratados con Ácido Valproico en los 3 meses previos a la concepción versus niños nacidos de hombres tratados con lamotrigina o levetiracetam



El índice de riesgo ajustado combinado para los TND en general obtenido del metanálisis de los conjuntos de datos fue de 1,50 (intervalo de confianza del 95 %: 1,09, 2,07).

Debido a las limitaciones del estudio, no es posible determinar cuál de los subtipos de TND estudiados (trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, trastorno de la comunicación, trastorno por déficit atencional/hiperactividad, trastornos del movimiento) contribuye al mayor riesgo general de los TND.

El estudio no evaluó el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en los niños nacidos de los padres que dejaron de usar Ácido Valproico más de 3 meses antes de la concepción.¹³

2. ¿CUÁL ES SU PAPEL EN EL MANEJO, TRATAMIENTO O ATENCIÓN DE PACIENTES MASCULINOS EN EDAD REPRODUCTIVA CON EPILEPSIA, TRASTORNO BIPOLAR O PROFILAXIS DE MIGRAÑA?

ESPECIALISTA Y MÉDICO GENERAL

→ **Explicar/recordar y garantizar el conocimiento del paciente sobre:**

- I. **El riesgo potencial de los trastornos del desarrollo neuronal en los niños nacidos de hombres tratados con Ácido Valproico en los 3 meses previos a la concepción.**
- II. No existen datos sobre este riesgo potencial para los niños concebidos después de más de 3 meses contados desde la suspensión del tratamiento con Ácido Valproico.
- III. Como medida de precaución, comente periódicamente con el paciente la necesidad de:
 - Utilizar una anticoncepción eficaz, incluso para la pareja femenina, mientras se usa Ácido Valproico y durante 3 meses después de suspender el tratamiento.
 - No donar esperma durante el tratamiento y durante 3 meses después de suspender el tratamiento.
 - Consultar a su médico para analizar las opciones de tratamiento alternativas, tan pronto como esté planeando concebir un hijo y antes de suspender la anticoncepción.
 - Que él y su pareja femenina se comuniquen con su médico para recibir asesoramiento en caso de embarazo si usó Ácido Valproico dentro de los 3 meses anteriores a la concepción.

→ **Proporcionar la Guía para Pacientes**

QUÍMICO FARMACÉUTICO

- Asegúrese de que el paciente haya recibido la Guía del Paciente.
- Analice con el paciente la necesidad de un método anticonceptivo eficaz.

REFERENCIAS

1. Malhi GS, 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.
2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on valproate –EMA/679681/2017.
3. 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.
4. 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
5. 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.
6. Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058–65.
7. Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643–647.
8. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597–1605.
9. Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.
10. 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):244–252.
11. 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.
12. Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–1703.
13. CMDh endorsed precautionary measures recommended by EMA's safety committee (PRAC) for the treatment of male patients with valproate medicines: Precautionary measures to address potential risk of neurodevelopmental disorders in children born to men treated with valproate medicines | European Medicines Agency (europa.eu). Published on 26-Jan-2024

