



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Centro Nacional de Farmacovigilancia

1450/CNFV/DFV/DNFD
11 de noviembre de 2014

PARA: PROFESIONALES DE LA SALUD

De: **MAGÍSTER JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA INFORMATIVA

ÁCIDO VALPROÍCO: NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO EN NIÑAS Y MUJERES CON CAPACIDAD DE GESTACIÓN.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA (CNFV) DEL MINISTERIO DE SALUD (MINSA), DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN EMITIDA POR AUTORIDADES REGULATORIAS Y ENTIDADES INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

España: El Ácido Valproico es un anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepiléptica, cuyo mecanismo de acción principal se relaciona con el aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor Gaba y sus indicaciones autorizadas, en España, son para el tratamiento de las epilepsias generalizadas o parciales y los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.

Es conocido, para este principio activo, el riesgo asociado a desarrollar malformaciones congénitas. Sin embargo, nuevos trabajos publicados en los últimos años indicativos de la asociación de Ácido Valproico con alteraciones en el desarrollo en niños expuestos intraútero han motivado que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) realice una nueva evaluación del balance beneficio-riesgo de este medicamento cuando se administra a niñas, a mujeres con capacidad de gestación y a mujeres embarazadas. Durante la evaluación se ha consultado con un panel de expertos y se ha recabado información de profesionales sanitarios así como de padres y cuidadores de niños afectados.

Las conclusiones, obtenidas de la evaluación realizada por el PRAC, han sido las siguientes:

- El riesgo ya conocido de que aparezcan malformaciones congénitas en niños nacidos de madres que tomaron Ácido Valproico en monoterapia durante el embarazo es del 10,73% (95% CI: 8,16-13,29) frente al 2-3% de la población general.
- Las malformaciones más comunes son: defectos del tubo neural, dismorfia facial, paladar hendido y labio leporino, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio) y anomalías múltiples con afectación de varios órganos y sistemas.
- Los datos indican que el Ácido Valproico puede provocar trastornos en el desarrollo físico o en el neurodesarrollo de los niños que han sido expuestos intraútero. No se puede determinar con exactitud cuál es el periodo gestacional de riesgo y no puede descartarse que dicho riesgo exista durante todo el embarazo.
- Estudios realizados en preescolares con exposición intrauterina a este medicamento han mostrado que hasta un 30-40% de los niños presentaban algún trastorno en el desarrollo temprano como retraso al caminar y hablar, problemas de memoria, dificultad en el habla y el lenguaje y menor cociente intelectual.
- Tanto el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas como el de presentar trastornos del desarrollo, son dependientes de la dosis, no ha podido llegar a establecerse un umbral de dosis por debajo del cual dichos riesgos sean inexistentes.
- Los datos disponibles también han mostrado que puede existir un incremento del riesgo de presentar autismo infantil y otros trastornos del espectro autista en comparación con la población general.
- Datos limitados sugieren que estos niños podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Recomendaciones a los Profesionales de la Salud: en base a las conclusiones y dados los riesgos que se presentan se establecen las siguientes recomendaciones:

- No debe administrarse Ácido Valproico ni a niñas, ni a mujeres con capacidad de gestación ni a mujeres embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces.
- Las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con Ácido Valproico deben utilizar algún método anticonceptivo eficaz durante todo el tiempo que dure el tratamiento y se les explicará detalladamente los riesgos que correrá el feto en caso de embarazo.
- Se deberá informar a las mujeres en tratamiento que en caso de embarazo no deben suspender la medicación sin consultar previamente a su médico.

“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0816, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/9162 y Facsimile: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa

- Si una mujer se quedase embarazada mientras está tomando Ácido Valproico se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y los riesgos, considerándose otras alternativas terapéuticas. Si finalmente se decidiese continuar con el tratamiento:
 - ♦ Se utilizará la menor dosis eficaz de Ácido Valproico, fraccionando la dosis diaria en varias tomas a lo largo del día. Preferiblemente se utilizarán formulaciones de liberación prolongada.
 - ♦ Se iniciará precozmente la monitorización prenatal para vigilar el desarrollo del feto.
 - ♦ Se informará al pediatra y profesional de enfermería encargados de los controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a Ácido Valproico acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso.

Panamá: En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas se encuentran registrados doce (12) productos que contienen como principio activo al Ácido Valproico (y en sus diferentes sales: Valproato Sódico, Divalproato Sódico, Valproato de Magnesio). Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, se han recibido 4 notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a este principio activo.

Año	Reacciones Adversas	Edad del paciente/Sexo
2006	Náuseas	21 años/No aparece
	Vómitos	
	Salivación excesiva	
2006	Náuseas	21 años/Masculino
	Vómitos	
2006	Epigastralgia	52 años/Femenino
	Aumento de peso	
	Sedación	
2009	Gastritis	19 años/Femenino

El CNFV ha emitido algunas Notas Informativas con respecto a este principio activo:

1. **2010:** El riesgo de defectos congénitos del tubo neural después de la exposición prenatal al Valproato (http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta_sobre_valproato.pdf)
2. **2014:** Aspectos de seguridad que reiterar con el Valproato de Sodio (http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_o.pdf)

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas estará próximamente en los trámites de actualización de las monografías e insertos de los medicamentos registrados con Ácido Valproico y sus sales.

Se recomiendan a los profesionales de la salud tomar en cuenta esta información al momento de prescribir productos con el principio activo Ácido Valproico y en sus diferentes sales.

El CNFV los exhorta a reportar sus sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono: 512-9404, Fax: 512/9404/9196, e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

Referencias:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2014. Nota Informativa, Información para Profesionales Sanitarios. Referencia: MUH (FV), 16/2014.
 1. 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.
 2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16):1696-703.
 6. 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

IC/CNFV

ÚLTIMA LÍNEA