



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 de noviembre de 2014
EMA/709243/2014

El CMDh acuerda intensificar las advertencias sobre el uso de medicamentos que contienen valproato en mujeres y adolescentes

Las mujeres deben estar mejor informadas de los riesgos del uso de valproato durante el embarazo y de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos

El CMDh*, una agencia reguladora que representa a los Estados miembros de la UE, ha acordado intensificar las advertencias sobre el uso de medicamentos que contienen valproato en mujeres y adolescentes debido al riesgo de malformaciones y problemas de desarrollo en los bebés expuestos a valproato en el útero. Las advertencias tienen por objeto asegurarse de que las pacientes conozcan los riesgos y que tomen valproato solo cuando sea estrictamente necesario.

Ahora se recomienda a los médicos de la UE que no prescriban valproato para la epilepsia o el trastorno bipolar a mujeres embarazadas, mujeres que puedan quedarse embarazadas o adolescentes, a menos que otros tratamientos resulten ineficaces o no se toleren. A las mujeres para las cuales el valproato sea la única opción para la epilepsia o el trastorno bipolar se les debe recomendar el uso de un método anticonceptivo eficaz; además, el tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el tratamiento de estos trastornos.

Las mujeres y adolescentes a las que se les ha prescrito valproato no deben dejar de tomar el medicamento sin consultar al médico, ya que hacerlo podría acarrear daños para ellas mismas o para el feto.

En aquellos países en que los medicamentos con valproato están autorizados para la prevención de la migraña, no se utilizarán con este fin en mujeres embarazadas; y además los médicos deberán descartar un posible embarazo antes de iniciar el tratamiento preventivo de la migraña. Los médicos no deben prescribir valproato para la prevención de la migraña en mujeres que no utilizan un método anticonceptivo adecuado.

Estas recomendaciones son fruto de una revisión de estudios recientes que demuestran la aparición de problemas de desarrollo hasta en el 30 % al 40 % de los niños en edad preescolar expuestos al valproato en el útero; estos problemas incluyen retrasos para hablar y caminar, problemas de memoria, dificultades lingüísticas y menor aptitud intelectual.^{1,2,3,4,5}

* Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Humanos



Datos anteriores han demostrado que la exposición al valproato en el útero también aumenta el riesgo de trastornos del espectro autista (aproximadamente 3 veces más que la población general) y autismo infantil (5 veces más que la población general). Algunos datos indican también que los niños expuestos a valproato en el útero tienen mayor probabilidad de padecer síntomas de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).^{6,7,8}

Además, los niños expuestos a valproato en el útero tienen un riesgo aproximadamente del 11 % de sufrir malformaciones congénitas (como anomalías del tubo neural y fisura palatina)⁹ en comparación con un riesgo del 2 % al 3 % en la población general infantil.

Los médicos deben asegurarse de que sus pacientes estén adecuadamente informadas de los riesgos de tomar valproato durante el embarazo y deben evaluar periódicamente la conveniencia del tratamiento en las pacientes en edad de tener hijos. Los médicos deberán también reevaluar la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen valproato para todas las pacientes que estén o planeen quedarse embarazadas y para las niñas una vez alcanzada la pubertad.

La revisión de valproato la llevó a cabo el Comité para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA, después de lo cual el CMDh aprobó las recomendaciones del PRAC.

Los Estados miembros de la UE aplicarán las recomendaciones sobre el uso de valproato en mujeres y adolescentes siguiendo un calendario acordado.

Información para los pacientes

- **No deje de tomar el medicamento valproato sin consultar al médico, ya que hacerlo podría acarrear daños para usted o para el feto.**
- Los medicamentos que contienen valproato pueden provocar malformaciones y problemas en las primeras etapas de desarrollo del niño si está expuesto a dichos medicamentos en el útero.
- Si usted puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz. Consulte a su médico cualquier duda que tenga sobre qué método anticonceptivo podría ser adecuado para usted.
- Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada, cree que puede estar embarazada o está planeando quedarse embarazada. El médico revisará urgentemente el tratamiento.
- Si tiene alguna duda sobre su tratamiento o sobre los métodos anticonceptivos, consulte a su médico o farmacéutico.

Información para los profesionales sanitarios

Tras evaluar la información sobre los riesgos del uso de valproato durante el embarazo, se han actualizado las recomendaciones sobre el uso de valproato en mujeres y adolescentes:

- Para el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar en pacientes que pueden tener hijos
 - Prescribir medicamentos con valproato para la epilepsia y el trastorno bipolar solo si otros tratamientos resultan ineficaces o no se toleran.
 - Aconsejar a las pacientes que toman medicamentos con valproato el uso de métodos anticonceptivos eficaces mientras dure el tratamiento.

- Asegurarse de que el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar esté supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de estos trastornos.
- Valorar los tratamientos alternativos si una paciente se queda o planea quedarse embarazada durante el tratamiento con valproato. Revisar periódicamente la necesidad del tratamiento con valproato y reevaluar la relación beneficio/riesgo para las mujeres y las niñas que han llegado a la pubertad.
- Informar a las pacientes de los riesgos de tomar valproato durante el embarazo.
- Para la prevención de la migraña (en países en los que este uso está autorizado)
 - No prescriba valproato a mujeres que pueden tener hijos si no están utilizando métodos anticonceptivos eficaces o si están embarazadas (tal uso está ahora contraindicado).
 - Descartar un posible embarazo antes de iniciar el tratamiento con valproato para la migraña en una paciente.
 - Suspender el tratamiento con valproato en caso de embarazo o si la mujer planea quedarse embarazada.
 - Asegurarse de que las pacientes que puedan quedarse embarazadas sean conscientes de que deben utilizar un método anticonceptivo durante todo el tratamiento.
 - Informar a las pacientes de los riesgos de tomar valproato durante el embarazo.

Se enviará una comunicación por escrito a los profesionales sanitarios de la UE, así como material formativo adicional, con relación a estas recomendaciones.

Bibliografía

1. 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.
2. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, *et al.* Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009; 15(3):339-43
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, *et al.* Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008; 71(23):1923-4.
4. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July; 96(7):643-7.
5. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008 Jul; 13(1):229-36.
6. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 Apr 24; 309(16):1696-1703.
7. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav* 2013; 29(2):308-15
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011 Oct; 22(2):240-6.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12(3):244-52.

Más información sobre el medicamento

Los medicamentos que contienen valproato se utilizan en el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar. En algunos Estados miembros de la UE están autorizados también para prevenir el dolor de cabeza de tipo migraña.

Los principios activos se indican en los envases como ácido valproico, valproato sódico, valproato semisódico o valpromida.

Los medicamentos que contienen valproato se han autorizado mediante procedimientos nacionales en todos los Estados miembros de la UE y en Noruega e Islandia. Se comercializan con distintos nombres comerciales, como Absenor, Convival Chrono, Convulex, Convulsofin Tabletten, Delepsine, Depakine, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Orlept, Petilin, Valberg, Valepil y Valhel.

Más información sobre el procedimiento

La revisión de los medicamentos que contienen valproato comenzó en octubre de 2013 a solicitud de la agencia reguladora de medicamentos y productos sanitarios del Reino Unido (MHRA) conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, tras la publicación de nuevos datos sobre el riesgo de malformaciones y problemas de desarrollo en los niños expuestos a valproato en el útero.

La revisión la realizó en primer lugar el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA, el comité responsable de evaluar los problemas de seguridad en los medicamentos de uso humano, el cual realizó una serie de recomendaciones. Como los medicamentos que contienen valproato en la UE están todos autorizados por procedimientos nacionales, las recomendaciones del PRAC se enviaron al Grupo de Coordinación para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Humanos (CMDh) para que llegaran a un acuerdo. El CMDh, un organismo que representa a los Estados miembros de la UE, es responsable de garantizar unas normas de seguridad armonizadas en toda la UE para los medicamentos autorizados mediante procedimientos nacionales.

El acuerdo del CMDh se adoptó por consenso, y los Estados miembros de la UE aplicarán las recomendaciones sobre el uso de valproato en mujeres y adolescentes siguiendo un calendario acordado.

Contacto con nuestro responsable de la Oficina de Prensa

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

Correo electrónico: press@ema.europa.eu